UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 121

Les insuffisances cardiaques de la maladie d'Osler

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 25 Juillet 1952

par

Edmond, Jules, Félix BERTRAND

Né le 24 Janvier 1928 à SAINT-PAULIEN (Haute-Loire)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Externe des Hôpitaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Diplômé de Biologie et de Médecine appliquées à l'Éducation physique et aux Sports

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, professeur, *Président*
FONTAN, professeur
DUBARRY, agrégé
VERGER, agrégé
} *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 121

Les insuffisances cardiaques de la maladie d'Osler

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 25 Juillet 1952

par

Edmond, Jules, Félix BERTRAND

Né le 24 Janvier 1928 à SAINT-PAULIEN (Haute-Loire)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Externe des Hôpitaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Diplômé de Biologie et de Médecine appliquées à l'Éducation physique et aux Sports

Examinateurs de la Thèse { MM. BROUSTET, professeur, *Président*
FONTAN, professeur
DUBARRY, agrégé
VERGER, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIE, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPERIE, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N... CREYX	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSE	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N...
Clinique d'accouchements	RIVIERE	Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Anatomie	N...	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Anatomie générale et histologie	MAYER	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIECHAUD	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLEE	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Chimie	MESNARD	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Matière médicale	GOLSE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Pharmacie	VITTE	Botanique et cryptogamie	GIRARD
Physiologie	FABRE	Thérapeutique	BROUSTET
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS		
Médecine expérimentale	N...		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL	Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Physiologie	Mlle ROUGIER	Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (3e section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	SARIC DUBARRY F.-J. TRAISSAC BERGOUIGNAN LENG-LEVY	Ophtalmologie	BESSIERE
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
		Histologie	N...
Chirurgie générale	POUYANNE LAUMONIER CHAVANNAZ	Pédiatrie et puériculture	VERGER
		Médecine légale et médecine du travail	L'EPEE
Chimie biologique	N...	Electro-radiologie	LACHAPELE
Obstétrique	MAHON CHASTRUSSE	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
		Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	DUFOUR	Organographie et physiologie végétale	TEMPERE
Accouchements	CHASTRUSSE	Chimie biologique	NEUZIL
Puériculture	VERGER	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER VILLAR
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI COUSTOU	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Anatomie	RIGAUD	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX
Chimie minérale	BABIN	Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Cryptogamie	LAUBIE		
Pharmacie galénique	MESNARD		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

Sa vie fut, pour moi, toute d'amour et de bonté; je ne saurais trouver meilleur exemple de courage et d'inlassable dévouement.

A MON PÈRE

A qui je dois tant pour son labeur et pour ses sacrifices, je confie ce gage malhabile de mon profond attachement.

A MA FIANCÉE

Témoignage d'un amour qui ne peut s'exprimer.

A MA FAMILLE

Dont l'affection m'est précieuse.

A MES AMIS

A Monsieur le Médecin-Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Commandeur de la Légion d'honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

A MES MAITRES DES HOPITAUX :

Monsieur le Docteur WANGERMEZ.
Monsieur le Professeur LOUBAT, in mémoriam.
Monsieur le Docteur MASSIERE.
Monsieur le Professeur JOULIA.
Monsieur le Professeur Ag. MAHON.
Monsieur le Professeur DUPERIE.
Monsieur le Professeur FONTAN.
Monsieur le Professeur BROUSTET.

Dont j'eus l'honneur d'être l'externe.

A NOS JUGES

que nous remercions d'avoir bien voulu examiner cette thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VERGER

Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Auquel nous devons de riches leçons, empreintes de pondération et de bonté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-J. DUBARRY

Membre titulaire de la Société de Gastro-entérologie,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

qui nous fit bénéficier de sa vaste culture médicale et de son exemple d'humanité.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

Professeur de Clinique médicale des Maladies des Enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction Publique.

Votre bienveillance nous permit de mieux profiter de la haute qualité d'un enseignement que vous savez rendre agréable. Nous vous exprimons notre très respectueuse gratitude.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUSTET

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Officier de l'Instruction publique

Dans votre Service si riche d'enseignements,, vous nous avez accueilli avec une bienveillance extrême et vous nous avez guidé au cours de ce travail que vous nous avez fait l'honneur de nous confier.

Veuillez trouver ici l'expression bien imparfaite de notre profond respect et de notre très vive reconnaissance.

INTRODUCTION

Etudier les insuffisances cardiaques de la maladie d'Osler eut été, il y a peu de temps encore, aller à l'encontre de données classiques fortement défendues : les signes de défaillance fonctionnelle du myocarde avaient été certes signalés mais leur inconstance les avait fait mettre au rang des exceptions. Cependant, dès cette époque, une étude plus objective avait permis à certains auteurs de conclure que les signes d'hyposystolie ou d'asystolie étaient plus fréquents qu'il n'était classique de le dire, quel que soit le stade évolutif de l'affection.

Par la suite, l'apparition d'un traitement antibiotique efficace a rénové l'étude de ces insuffisances cardiaques en leur conférant un intérêt pronostique et thérapeutique plus vif. Dès lors, mieux recherchés, leurs signes cliniques et anatomiques furent plus souvent trouvés. De plus, les antibiotiques en s'avérant capables de guérir l'infection, ont permis aux dégâts valvulaires et musculaires de se manifester secondairement, car la bataille gagnée laissait bien souvent des ruines sur son champ. Par ailleurs, on rendit la pénicilline responsable de certaines asystolies, et ces observations entraînèrent quelque défiance à son égard. Enfin, nous pensons apporter la preuve, à la suite de notre maître, M. le Professeur Broustet, de l'existence d'insuffisances cardiaques oslériennes fébriles sur lesquelles les antibiotiques peuvent agir favorablement.

S'il était utile de souligner ,après d'autres, l'importance de ces constatations, il suffirait de rappeler que la défaillance cardiaque paraît en cause dans la moitié, au moins, des évolutions encore mortelles à l'heure actuelle.

Une confusion semble naître des faits rapidement exposés au cours de cette introduction. N'avons-nous pas dit que, selon le cas, la pénicilline crée ou guérit des asystolies ? Que ces asystolies, jadis négligées dans les descriptions cliniques, sont apparues comme l'un des éléments majeurs du pronostic ? Que les tonicardiaques efficaces dans certains cas se sont révélés totalement impuissants dans d'autres ? Ces faits, considérés isolément, apparaissent bien divergents ! Aussi s'est posé pour nous le problème d'une classification et d'une interprétation d'ensemble pour éviter que, comme on l'a dit : « les arbres n'en viennent à masquer la forêt », notre travail n'a pour but que d'apporter quelques éléments dans un aussi vaste domaine.

Le syndrome infectieux nous a paru constituer un point de repère précieux pour un plan d'étude, qui, nous le verrons, tient compte des possibilités thérapeutiques et de la pathogénie probable des troubles envisagés. Nous aurons ainsi, à considérer successivement :

1° Les insuffisances cardiaques oslériennes, contemporaines de l'infection, peu sensibles aux tonicardiaques, parfois guéries par les antibiotiques, quoique rarement.

2° Les insuffisances cardiaques méta-oslériennes, s'installant après la disparition du syndrome infectieux et pouvant céder aux tonicardiaques.

3° Les insuffisances cardiaques para-oslériennes thérapeutiques, conséquences du traitement anti-infectieux et nécessitant une conduite particulière.

C'est dans le premier chapitre que nous pensons retirer de nos observations des éléments mal précisés jusqu'à présent et conduisant à des conclusions pathogéniques et thérapeutiques. Aussi, nous attarderons-nous plus longuement sur ce type d'asystolie qui, même dans les remarquables travaux récents, semble s'être ressenti du peu d'importance que lui ont jadis accordé les classiques. Les autres types d'insuffisance cardiaque nous retiendront moins longtemps : nous ne ferons

que les définir et les situer dans le cadre de notre travail en essayant de dégager une interprétation des mécanismes valable pour leur traitement.

Précisons encore que le terme de « maladie d'Osler », consacré par l'usage, correspond pour nous à la « subacute bacterial endocarditis » des Anglo-Saxons, à l'Endocardite maligne prolongée de Jouve, à l'Endocardite subaiguë des auteurs parisiens, c'est-à-dire qu'il englobe certainement les Endocardites d'Osler et de Libman dont Jouve a bien montré les liens nasologiques et sans doute aussi l'ensemble des Endocardites bactériennes dont l'unité tend à être affirmée.

INSUFFISANCE CARDIAQUE OSLERIENNE

Les conceptions concernant l'insuffisance cardiaque proprement « oslérienne », d'origine toxi-infectieuse, ont subi une évolution des plus intéressantes, scindée en deux époques : celle qui a précédé l'apport des antibiotiques, et celle qui l'a suivi. Aussi, considérerons-nous dans un premier chapitre les éléments de cette évolution; ils nous conduiront aux données actuelles qui feront l'objet d'une étude plus synthétique au chapitre suivant.

EVOLUTION DES IDEES

1. — LA PERIODE PRE-ANTIBIOTIQUE

A) Les conceptions classiques :

Tendance générale.

Lorsque Bouillaud, au milieu du siècle dernier, définit un chapitre nouveau de la pathologie, celui des Endocardites, il opposa dans ce cadre le R.A.A. aux maladies dites « typhoïdes ». Lorsque, vers la fin du même siècle, Jaccoud eut décrit l'Endocardite infectieuse à marche lente, il fallut l'opposer encore à l'endocardite aiguë de Senhouses-Kirkes signalée trente ans auparavant. Cette Endocardite lente, dont l'autonomie paraissait menacée par des affections voisines, fut bientôt dotée d'un « tableau » clinique très précis ; ceci, qui peut paraître un paradoxe, s'explique fort bien lorsqu'on songe aux nécessités d'une exposition didactique qui doit être d'autant plus claire que les faits sont plus confus. Or, ce tableau classique ne laissait aucune place à l'insuffisance cardiaque toxi-infectieuse : son absence constituait, en effet, un critère de diagnostic. avec le rhumatisme cardiaque, et à un titre moindre avec l'endocardite maligne aiguë.

Les travaux classiques :

Les travaux de Jaccoud, Pineau et Godonnèche en France, Litten et Leyden en Allemagne, Revillod en Suisse, ne

mentionnent pas de signes d'insuffisance cardiaque. Osler qui, en Angleterre, précise les caractères de l'affection, observe bien une myocardite anatomique mais sans insister sur une éventuelle traduction clinique.

Les premières études d'ensemble faites en France l'ont été par Vaquez en 1918 et par Debré l'année suivante. Leur opinion est à peu près la même, que Debré exprime ainsi : « Même à la période ultime de la maladie, les sujets ne présentent pas de signes de fléchissement du myocarde. Il n'y a point d'asystolie, pas même d'hyposystolie. Ces patient ont l'aspect de cachectiques, jamais de cardiaques ». Anatomiquement, « au niveau du myocarde, il n'y a que très peu de lésions » et ceci « même au microscope »; seules, sont signalées de petites traînées leucocytaires sous-endocardiques. Par la suite, ces notions sont défendues par Ramond, Lemierre et Deschamps, Clerc, qui cependant font place à quelques formes cliniques asystoliques, surtout terminales.

Enfin, Froment au terme de cette époque, en 1945, peut dire que « le diagnostic d'Endocardite infectieuse se flaire d'abord à l'absence ou à la remarquable discrétion de l'atteinte myocardique », mais il note cependant l'existence d'une forme cardioplégique.

L'opinion des auteurs anglo-saxons de cette époque, bien que voisine, est peut-être moins tranchée. Horder, en 1920, écrit cependant de la maladie d'Osler : « Nous ne la regardons pas du tout comme une maladie de cœur ». Libman a noté quelques lésions du myocarde sans traduction clinique nette sauf peut-être, dans les « bacteria-free stages » de l'affection. Lewis ne retrouvait pas ces lésions en 1937.

Conclusion.

Les notions classiques concernant l'I.C. oslérienne paraissent être les suivantes : cliniquement, son absence caractéristique, sauf peut-être à la période ultime de la maladie, en fait

un critère de diagnostic valable; anatomiquement, le myocarde ne présente que des lésions sans importance.

B) **Les conceptions différentes :**

La littérature médicale comporte des observations cliniques et anatomiques tendant à prouver que l'I.C. oslérienne n'est pas aussi négligeable qu'on peut bien le dire. Cette asystolie soulève en outre, des problèmes pathogéniques que ces auteurs non classiques tentent de résoudre.

Travaux illustrant ces conceptions.

Notons ici, sans en tirer de conclusions, qu'une des premières malades de Jaccoud, manifestait un bruit de galop... Plus significative est l'opinion d'Osler, qui observe qu'au point de vue anatomique « la myocardite qui accompagne souvent l'endocardite joue un rôle important ».

La notion de défaillance cardiaque **par épuisement organique** est soulevée, dès 1911, par Dupérié. Puis sans fournir d'interprétation pathogénique d'autres auteurs admettent **l'existence d'asystolies oslériennes.** Debré lui-même cite à titre de curiosité, l'observation d'un soldat mort d'O.A.P.. Gallavardin décrit une forme cardioplégique qui peut être apyrétique. Clénet et Salez trouvent des signes de stase viscérale.

L'interprétation inflammatoire est invoquée, dès 1920 par Roques et Louis qui décrivent des tableaux allant « de la forme pure où l'infection est tout jusqu'à la forme asystolique où elle n'est plus rien ». Cette interprétation est aussi celle de Bouchut et Sautereau qui mettent en évidence quelques lésions subinflammatoires du myocarde dans la forme aortique qu'ils observent; de plus, ils suggèrent une **pathogénie mécanique** tant paraissent sérieux les dégâts sigmoïdiens évolutifs. Quelques années plus tard, Marchal et Jaubert insistent sur le rôle de la syphilis qui, lésant l'orifice aortique et les coronaires, faciliterait la défaillance cardiaque.

Les auteurs anglo-saxons, par des études anatomiques plus systématiques, affirment plus tôt l'existence d'une **myocardite oslérienne. Starling,** dès 1922; Blumer et Clawson la décrivent; ce dernier, prenant le contre-pied des notions admises jusque là, pense que la myocardite est plus fréquente dans l'endocardite bactérienne subaiguë que dans l'endocardite rhumatismale. Cette opinion, extrême certes, n'en attire pas moins l'attention sur un aspect réel de la maladie d'Osler.

Enfin des études plus synthétiques furent faites en Amérique par Buchbinder, Saphir, Katz et Gore (1935-1939,) et en France par Jouve (1936) qui soulignent la fréquence des signes cliniques et anatomiques d'insuffisance cardiaque. Jouve fait intervenir, pour les expliquer : la gravité de l'état toxi-infectieux, le rôle favorisant d'une syphilis ou d'une lésion rhumatismale, enfin la notion de myocardite oslérienne. Saphir, Katz et Gore fournissent une interprétation purement « anatomique » (lésions diverses de myocardite suppurée parfois et lésions coronariennes); ils l'opposent aux interprétations « fonctionnelles » invoquées précédemment : épuisement, intoxication.

Conclusions :

Ces travaux conduisent à des conceptions différentes de celles des classiques au sujet de l'insuffisance cardiaque oslérienne. Cliniquement, sa présence paraît être fréquemment retrouvée de façon formelle, jusque dans 45 % des cas pour certains auteurs. Anatomiquement, les signes de stase sont de rencontre habituelle, et le myocarde est assez souvent le siège de lésions. Les interprétations pathogéniques font intervenir soit une « toxémie » épuisant l'organisme, soit un facteur inflammatoire, soit encore des lésions valvulaires, soit enfin des lésions myocardiques assez fréquemment rencontrées.

Telles sont les notions, non classiques cependant, qui se dégagent des travaux, à la veille de l'apparition des antibiotiques.

II. — PERIODE DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques, par les possibilités nouvelles qu'ils apportèrent, ont suscité de nombreux travaux d'ensemble concernant la maladie d'Osler grâce auxquels on peut mieux en apprécier les caractères cliniques et anatomiques.

A) Fréquence de l'insuffisance cardiaque oslérienne.

Nous ne tiendrons compte que des asystolies installées avant le traitement, véritablement oslériennes; celles survenues après la mise en œuvre d'une thérapeutique peuvent prêter à confusion car les statistiques ne font pas la part des I.C. méta-oslériennes et para-oslériennes qu'il nous paraît plus logique et plus clair d'étudier par ailleurs.

Quelles sont donc les opinions concernant la fréquence de l'asystolie fébrile oslérienne ? Fiese la trouve dans 36 % des cas étudiés. Une proportion à peu près semblable (34 %) est admise par Christie dont l'opinion prend de l'importance si l'on considère qu'elle se dégage de l'étude de 265 cas et que 15 % de ces asystolies sont qualifiées de sévères. Djordjevic, en 1952, dans un travail d'égale importance (250 cas), fait une large part à l'insuffisance cardiaque : « Dans 70 % des cas, écrit-il, elle est manifeste avec les premiers signes de l'évolution septique. »

La fréquence de l'insuffisance cardiaque oslérienne paraît donc fermement établie : on peut souvent, dès le début de l'affection, en retrouver les signes d'importance variable.

B) Action des antibiotiques sur l'I.C. oslérienne Mécanismes pathogéniques.

Nous évoquerons ici les principales opinions qui semblent avoir été émises successivement depuis que les antibiotiques ont été largement diffusés et employés.

1° Les antibiotiques augmentent la fréquence de l'I.C. au cours de la maladie d'Osler.

Telle fut la conclusion à laquelle aboutirent les premiers travaux en Amérique (Whipple, Hunter), puis en Europe (Martin; Donzelot et ses collaborateurs; Sedallian et Monnet; Mattei; Christie; Pannesco et ses collaborateurs). Une telle opinion était bien faite pour réfuter la pathogénie inflammatoire, en particulier myocarditique de ces asystolies, et se trouvait en faveur des hypothèses dites fonctionnelles.

Cette conclusion, valable sans doute en partie, attire cependant des réserves.

a) Cet accroissement était fait certes des asystolies oslériennes qui ne s'étaient pas amendées, mais aussi du nombre considérable des asystolies para-oslériennes et méta-oslériennes qui s'étaient installées. Aussi certaines regressions ont-elles pu se produire qui, perdues dans l'ensemble des cas, n'ont pas été remarquées. b) Des lésions myocarditiques ont pu guérir en laissant une cicatrice, facteur elle-même d'asystolie. c) Les lésions du myocarde pouvaient avoir atteint un stade irréversible quand l'évolution était longue avant la mise en jeu de la thérapeutique.

2° Les antibiotiques ont une action nulle ou défavorable sur les I. C. installées.

Cette notion paraît partagée par de nombreux auteurs. Christie signale 100 % de décès si l'I.C. installée est sévère, 75 % si elle est modérée. Hunter voit en elle un signe sinistre « ominous sign ». Sedallian et Monnet, Froment, l'Ecole parisienne confirment cette opinion. La thèse de la pathogénie proprement inflammatoire de l'asystolie oslérienne avait à souffrir encore de ces constatations. Observons pourtant que les trois réserves faites au paragraphe précédent méritent d'être retenues également ici.

Les conceptions que nous allons évoquer maintenant justifient d'ailleurs ces réserves.

3° Les antibiotiques diminuent la fréquence de l'I.C. au cours de la maladie d'Osler.

Cette opinion fut exprimée en 1947 par Fiese : « En ce qui concerne l'ensemble des cas, l'usage de la pénicilline fait reculer l'I.C. et réduit son importance »; l'auteur a trouvé des signes d'asystolie dans 36 % des cas traités tandis qu'il en notait dans 80 % des observations avant l'usage des antibiotiques. Cette comparaison conduit à penser que les lésions qui sont prévenues sont celles dues à l'infection, c'est-à-dire avant tout à l'atteinte myocarditique. Ainsi, à l'opposé des conclusions précédentes, se trouve établi de façon indirecte le rôle de l'infection myocardique et générale dans la genèse des I.C. oslériennes.

4° Les antibiotiques font régresser des phénomènes asystoliques installés.

Sur des asystolies installées, on n'a guère observé que le comportement aggravant en général et parfois indifférent des antibiotiques; la régression de ces cas I.C. n'a été signalée que d'une façon toute exceptionnelle : Donzelot, Kaufmann et Escalle en font deux fois mention en 1947 avec une grande réserve; Froment, en 1950, voit guérir ainsi une asystolie. Nous devons à la bienveillance de M. le Professeur Broustet, d'avoir observé 7 cas (que nous détaillerons dans ce travail) où l'administration d'antibiotiques a entraîné parallèlement la disparition de l'état infectieux et l'amélioration d'accidents (cliniques et électriques) d'insuffisance cardiaque . Ces faits établissent une relation certaine entre un traitement antibiotique et la guérison d'une asystolie fébrile; ils permettent donc d'envisager le rôle des lésions myocarditiques dans la genèse de ces asystolies. Par la même se trouve posé un nouveau problème : celui de la rareté des résultats favorables, que nous tenterons de résoudre.

C) **Notion de myocardite oslérienne.**

Au cours de cette période des antibiotiques se sont dégagés des éléments qui ont affirmé la réalité de cette myocardite, jadis bien controversée. Dans le domaine clinique, la fréquence de l'I.C. oslérienne a été reconnue. Le domaine expérimental a fourni, nous le verrons, des arguments E.C.G. aux défenseurs de la myocardite. L'anatomo-pathologie, de son côté, a apporté des bases fort solides à cette conception avec les travaux de Jouve, Saphir et Djordjevic. Enfin, des arguments d'ordre thérapeutique seront apportés au cours de notre travail : régression de signes cliniques et E.C.G. sous l'action du traitement anti-infectieux.

D) **Conclusion.**

Nous avons tenté de faire un bilan de l'apport des antibiotiques à l'évolution des idées concernant l'I.C. oslérienne. Malgré son caractère incomplet, ce bilan nous permet d'insister sur cette asystolie. Si les auteurs classiques ont nié son existence dans un but diagnostique, Djordjevic, dans le même dessein, affirme sa fréquence : « L'existence d'une I.C. au cours de la maladie d'Osler est un signe de diagnostic important. Elle est même plus fréquente au cours de l'évolution de nature bactérienne qu'au cours de l'évolution rhumatismale. » Cette opinion peut nous sembler excessive ; elle n'en représente pas moins une intéressante tendance. En outre, nous avons vu s'affirmer la pathogénie myocarditique de cette asystolie oslérienne à côté des causes mécaniques ou « toxiques » envisagées précédemment.

Tous ces faits auront place dans une étude d'ensemble que nous voudrions tenter de faire maintenant, en nous référant aux conceptions successives dont nous avons suivi l'évolution.

ETUDE D'ENSEMBLE

L'I.C. oslérienne présente une unité certaine en ce sens qu'elle relève directement de l'infection en cause, qu'elle est contemporaine du syndrome infectieux, clinique et biologique, que sa prévention, et parfois sa guérison, peuvent être réalisées par les antibiotiques.

Mais le germe en cause peut agir par différents mécanismes dont chacun porte une signature clinique ou anatomique; aussi, malgré notre désir de synthèse, devrons-nous les étudier séparément. Le mécanisme inflammatoire myocarditique, dernier admis, nous paraît en réalité le plus important tant les travaux modernes ont étendu son domaine; de plus, nous lui apporterons des éléments thérapeutiques qui justifient sa place dans ce travail. La pathogénie mécanique et celle dite « toxique » seront ensuite considérées en fonction des données actuelles. Enfin, nous formulerons nos conclusions valables pour le traitement de toutes ces I.C. oslériennes.

L'asystolie oslérienne, parente pauvre autrefois, voit aujourd'hui son importance affirmée. Djordjevic n'écrit-il pas qu'elle est en cause dans 81 % des cas de mort quand l'infection résiste aux antibiotiques. Nous ne saurions confirmer ce chiffre, mais il n'en indique pas moins quelle distance nous sépare de l'opinion jadis classique.

I. I.C. oslérienne inflammatoire

Nous avons suivi l'évolution des idées qui, de Roques et Louis à Jouve, Saphir et Djordjevic, ont établi l'existence d'une inflammation myocardique. Nous allons en faire ici une étude synthétique.

Eléments cliniques :

Nous ne reviendrons pas sur la fréquence de cette asystolie dont les auteurs retrouvent les signes dans 30 à 70 % des cas; ajoutons seulement que M. le Professeur Broustet les a observés 16 fois sur 33 (50 %).

Le contexte infectieux :

Nous soupçonnons facilement le déterminisme inflammatoire de ces I.C. lorsqu'elles sont **contemporaines de l'infection :** En pleine période d'état, ou même en période de début, apparaissent les signes d'une défaillance cardiaque progressive, fébrile, accompagnée d'une sédimentation accélérée, de signes oslériens viscéraux, de petites embolies à distance, d'une atteinte générale avec anémie; il s'agit d'une infection compliquée d'une asystolie progressive.

Cependant, bien souvent, le contexte infectieux est plus fruste; Pineau et Gallavardin ont même décrit une **forme cardioplégique apyrétique** de la maladie d'Osler, affirmée à l'autopsie. L'Ecole de Mexico insistait encore récemment sur ces endocardites lentes à température longtemps normale.

Influence des formes de la maladie.

Donzelot, Kaufmann et Escalle écrivent de l'I.C. qu'elle « constitue un trait remarquable des **formes à hémoculture négative...** la moitié au moins des malades atteints de cette forme succombent aux progrès d'une asystolie irréductible ».

Déjà Trias de Bes avait conclu en ce sens. Cependant, des divergences se sont faites jour : Djordjevic ne fait aucune différence entre les deux types de maladie d'Osler; les auteurs anglo-saxons ont une opinion moins tranchée également, et M. le Professeur Broustet a des hémocultures négatives dans 50 % des cas seulement d'asystolie oslérienne.

La **forme primitive,** dont Jouve avait déjà noté l'évolution vers l'I.C., possède au maximum pour l'Ecole parisienne « la

tendance locale aux ulcérations valvulaires et aux lésions profondes du myocarde, et la tendance générale des germes à végéter dans les parenchymes avec production de lésions viscérales diffuses, en particulier myocardiques et rénales ». Donzelot et ses collaborateurs ont rattaché cette forme au typhus exanthématique, mais Djordjevic, Camelin, R. et R.-C. Basile et Venturini n'ont pu corroborer cette étiologie dans tous leurs cas.

Manifestations de l'I.C.

Nous avons affaire, semble-t-il à une défaillance du cœur totale.

Symptômes fonctionnels.

a) La **dyspnée** est banale, parfois intense. Elle peut s'accompagner de toux et d'expectoration rarement sanguinolente. b) Les **palpitations** et les crises tachycardiques se retrouvent chez nos malades. c) Des **douleurs précordiales** peuvent se rencontrer (Jouve, Djordjevic). Djordjevic en note le caractère coronarien parfois typique : il l'explique par une occlusion ostiale due, soit à un fragment valvulaire détaché, soit à une végétation voisine de l'orifice; cette algie ne serait pas calmée par la trinitrine et pourrait s'accompagner de collapsus mortel. Radojicic et Micic confirment que des signes d'infarctus peuvent annoncer une maladie d'Osler.

Signes physiques

a) Le bruit de **galop** entendu par beaucoup d'auteurs, est présent dans 80 % des cas de Djordjevic. b) Les autres **troubles du rythme** sont moins fréquents : des crises de tachycardie paroxystique, déjà notées par Mouquin, sont trouvées chez une de nos malades; les extrasystoles sont de constatation plus banale; enfin des crises de tachyarythmie par fibrillation ou flutter ont été rencontrées 6 fois sur 30 par M. le Professeur Broustet.

A propos de ces arythmies, Djordjevic précise les composantes d'un tableau évocateur pour lui de maladie d'Osler : I.C. + processus évolutif + rythme sinusal. c) Les signes de **stase** pulmonaire, hépatique et périphérique (œdèmes des membres inférieurs) sont de rencontre courante. L'oligurie est un signe important et parfois précoce. d) Les **troubles circulatoires** traduisent la stase : la tension veineuse est en moyenne de 21 cm d'eau, la vitesse circulatoire est diminuée (Ecole de Belgrade).

Radiologie :

Les différents auteurs insistent sur la fréquence et la progressivité de la dilatation cardiaque globale souvent accompagnée de signes de stase pulmonaire.

Caractères généraux :

La précocité d'apparition est un caractère important pour Djordjevic : « Dans 70 % des cas, dit-il, elle (I.C.) se manifeste avec les premiers signes de l'évolution septique. » La notion de progressivité a été signalée tant en France qu'à l'étranger : pour important qu'il soit, ce caractère n'est pas absolu et quelques cas de guérison méritent qu'on s'y attache.

Eléments E.C.G.

Des anomalies électriques ont été décrites ces dernières années au cours de la maladie d'Osler (Mouquin, Donzelot et ses collaborateurs; Mathieu, Djordjevic, Pillsbury et Fiese).

Puis Saphir, Katz et Gore entreprirent, en mai 1950, l'étude rétrospective des tracés, pris « de routine » au cours de l'évolution de 76 endocardites mortelles, dont ils connaissaient les lésions anatomiques et histologiques. Leur but était de « tester la valeur de l'E.C.G. comme signe de lésion de myocardite dans l'endocardite lente ». Ils conclurent que « l'E. C.G. peut être un critère valable », bien qu'il n'y ait pas toujours corrélation absolue entre des tracés pris peu de temps

avant le décès et les dégâts anatomiques. Quelles sont donc les anomalies enregistrées par Saphir et les autres auteurs ?

Dans 44 % des cas : **bas voltage,** attribué à la diffusion des lésions. **L'axe est dévié :** à gauche (49 %), à droite (26 %).

Des **troubles du rythme** s'inscrivent fréquemment (Saphir) : tachycardie sinusale dans 40 cas; tachycardie paroxystique dans 2 cas; rythme ectopique dans 23 cas (ceci vient à l'encontre des conclusions de Djordjevic); extrasystoles dans 29 cas; oreillette en fibrillation dans 5 cas; un syndrome de Wolff-Parkinson-White. Des flutters sont enregistrés par Pillsbury et Fiese, par M. le Professeur Broustet. PR est allongé, plus ou moins, dans 12 cas de Saphir, où tout effet digitalique est éliminé; Scalabrino et Salaris retrouvent ces troubles de la conduction affirmant à ce propos qu'il n'est aucun signe électrique différentiel absolu entre les maladies d'Osler et de Bouillaud.

Les différents complexes peuvent être modifiés : P est rarement encoché ou de type pulmonaire; Q R S est en général sous-volté, rarement élargi, avec parfois Q_3 profond ou bloc de branche gauche; S T est sous-dénivelé et T inversé ou diphasique dans plus de 50 % des cas dont la moitié n'admettait aucune autre étiologie possible que l'endocardite infectieuse.

Les altérations coronariennes furent moins fréquentes que les lésions anatomiques correspondantes : « Peut-être leur petite taille et leur dissémination expliquent-elles cette contradiction ? » (Saphir).

Une telle variété et une telle fréquence des anomalies électriques nous permettent de soupçonner une certaine richesse anatomo-pathologique.

Eléments anatomo-pathologiques :

« Les lésions anatomiques et surtout histologiques (du myocarde) sont d'une constance presque régulière », affirme Djordjevic, au terme de l'étude de 162 protocoles d'autopsie

où il a observé une « concordance parfaite des faits anatomo-pathologiques avec les constatations cliniques ».

Cette atteinte du myocarde avait déjà fait l'objet d'une étude de Jouve qui concluait dans le même sens; Donzelot et ses collaborateurs écrivaient de leur côté que l'endocardite infectieuse « lèse le myocarde soit par artérite coronarienne avec infarcissement secondaire, soit par myocardite infectieuse ou toxique ». Fiese également soulignait cette atteinte. Mais Saphir, puis Djordjevic, basant leur travail sur un plus grand nombre de cas, ont bien précisé ces données : Leurs conclusions complètent celles de Jouve, aussi ferons-nous de larges emprunts à ces trois auteurs.

Lésions macroscopiques :

Le myocarde, souvent gros et un peu mou, présente parfois une teinte un peu jaunâtre. Les signes de stase existent au niveau des viscères dans une proportion variant de 60 à 80 % des cas selon les auteurs.

Lésions microscopiques du myocarde :

1° **La myocardite interstitielle** est très fréquemment rencontrée, et si Jouve l'observe en général dans les zones sous-endocarditiques et sous-péricardiques, Saphir et Djordjevic l'ont décrite en tous les points du myocarde.

Il peut exister :

a) Une infiltration diffuse : celle-ci paraît comporter surtout des lymphocytes et des histiocytes, mais en Amérique on lui décrit des polynucléaires; elle peut être discrète ou très abondante.

b) Une infiltration nodulaire : elle rappelle la disposition de la lésion rhumatismale, mais sans cellule d'Ashoff.

c) Une infiltration histiocytaire abondante à prédominance périvasculaire (Jouve) : Saphir, qui l'a particulièrement étudiée, la retrouve très fréquemment et à des stades variés allant du processus inflammatoire jeune à la fibrose périvasculaire; en

outre, les vaisseaux inclus manifestent, dit-il, une prolifération endothéliale.

d) Des micro abcès et même des abcès : ils paraissent assez rares, sauf pour Clawson; pour Saphir, des « amas de polynucléaires tassés sans nécrose » précèdent ces abcès sans y aboutir toujours.

e) Ce même auteur fait une place spéciale aux lésions du muscle voisin de la valvule atteinte, présentant des caractères phlegmoneux et comportant des germes : ce serait là une extension directe du processus suppuratif.

f) Des petites plages de sclérose jeune : terme évolutif cicatriciel des lésions décrites ci-dessus.

2° Les lésions des fibres musculaires sont parfois considérables, mais paraissent plus focales que les précédentes. Jouve les trouve rarement et il s'agit alors de dégénérescence vacuolisante sous-endocarditique, ou granulo-graisseuse, ou même de nécrose. Au sein de foyers intersticiels, Djordjevic observe de « graves altérations dystrophiques revêtant l'aspect d'une dégénérescence grumeleuse, de la myolyse, ou de la nécrose ». Enfin, Saphir décrit des foyers de nécrose musculaire aiguë où la dégénérescence cytoplasmique est plus importante que celle du noyau.

3° Les lésions ischémiques ont été attribuées par Jouve à un processus d'artério-capillarite proliférante, susceptible de réaliser une oblitération complète. Mais les auteurs américains et yougoslaves font intervenir des phénomènes de thrombose du type Merklen et Wolf, et d'embolie. Buchbinder et Saphir ont observé des infarctus dans près de la moitié des cas; fréquemment les lésions étaient organisées et fibreuses, parfois même incrustées de calcaire ou de pigments ferriques.

Conclusions.

Au cours de cette étude anatomo-histologique l'attention est retenue par : a) le caractère généralement **focal et multiple** des lésions, avec cependant possibilité non exceptionnelle de

myocardite diffuse; b) la coexistence de lésions à des **stades différents** permettant d'invoquer des atteintes répétées; c) l'évolution vers la **sclérose** et l'organisation possible de beaucoup de ces lésions; d) la très grande fréquence de cette atteinte histologique que Saphir a même retrouvée dans tous les cas.

Une idée de la fréquence respective des lésions décrites nous est donnée par la statistique de cet auteur portant sur 76 protocoles : myocardite interstitielle dans 53 cas; lésions périvasculaires dans une soixantaine de cas; infarctus dans 36 cas, dont 17 avec embolies. Ces lésions sont le plus souvent associées, et dans 10 cas seulement, elle étaient isolées.

Lésions expérimentales :

Jouve, injectant à des chiens des germes provenant d'endocardites humaines, a reproduit des infections atténuées d'allure oslérienne. Les lésions valvulaires y sont discrètes; le myocarde présente des foyers inflammatoires surtout périvasculaires, où prédominent les histiocytes : « parfois discrets, mais sans prédominance sous-endocardiques, ils peuvent en d'autres cas être très nombreux et infiltrer le myocarde dans toute son étendue ».

Mode d'infection du myocarde.

Une hypothèse est émise par Cornil, Mosinger et Jouve, après étude de documents anatomiques, humains et expérimentaux :

a) La voie vasculaire, c'est-à-dire l'apport de germes par le sang coronarien, serait en cause dans les lésions périvasculaires (observées surtout à distance de l'endocarde du péricarde).

b) La voie endocavitaire, c'est-à-dire l'atteinte de voisinage à partir des tuniques du cœur, serait à l'origine des lésions sous-endocardiques et sous-péricardiques.

c) Dans le cas de lésions diffuses du myocarde, les deux processus seraient conjugués.

Eléments thérapeutiques

Des éléments cliniques, anatomiques, électriques, individualisent, nous l'avons vu, une myocardite oslérienne : aussi est-il permis de penser que les antibiotiques peuvent, en stérilisant le sang et les foyers infectieux, amener la régression de certaines I.C. Or, cette confirmation thérapeutique a fait défaut jusqu'à présent, à de rares exceptions près, et ces « asystolies inflammatoires » sont réputées irréductibles. Faut-il donc renoncer à la notion de myocardite oslérienne, ou admettre son caractère incurable ? Nous pensons, au contraire, que la myocardite oslérienne existe et qu'elle est curable, la rareté de la preuve thérapeutique pouvant s'expliquer de diverses manières.

D'abord le traitement peut être trop tardif, et il faut avouer que l'insidiosité de certains cas, l'attente d'une hémoculture positive, ou des essais thérapeutiques mal adaptés ont souvent fait différer un traitement efficace. Comme le myocarde est lésé précocement, certaines lésions sont irréversibles quand on s'attaque à elles. En outre, si leur guérison se produit, elles laissent souvent une cicatrice d'autant plus étendue que l'atteinte était plus profonde et plus ancienne, cause par elle-même d'insuffisance cardiaque.

Inversement, lorsque le traitement est assez précoce, on peut obtenir la guérison anatomique de lésions encore compensées, sans traduction clinique; c'est ainsi qu'on a découvert des lésions à des stades très différents chez un sujet mort après une asystolie rapidement évolutive, et la présence de cicatrices à côté de foyers jeunes évolutifs prouve l'existence antérieure de lésions qui ne se sont pas extériorisées; une autre confirmation réside dans le fait que des anomalies électriques peuvent être latentes au point de vue clinique et régresser après thérapeutique : nous apporterons des observations de cet ordre, par ailleurs.

Donc, pour qu'il y ait amendement clinique de signes de myocardite oslérienne sous l'action des antibiotiques, il faut : 1° Que ces signes existent, c'est-à-dire que l'infection ait évolué assez longtemps pour léser suffisamment le myocarde; 2° Que ces lésions soient encore reversibles, c'est-à-dire que le traitement ne tarde pas trop; ces délais sont fonction des possibilités de chaque myocarde. De telles conditions expliquent la rareté des constatations cliniques de guérison, mais il eut été très troublant qu'on ne puisse en quelques cas les rencontrer : nos observations apportent cette confirmation thérapeutique.

Régression de signes cliniques.

Des faits de cet ordre n'ont été signalés que très rarement. Donzelot, Kaufmann et Escalle en ont fait mention dans des formes à hémoculture négative, en des termes qui expriment assez bien la rareté de ces constatations : « nous avons observé deux cas où, en même temps que régressaient les signes infectieux et rénaux, les œdèmes disparaissaient et les dimensions radiologiques du cœur diminuaient notablement. Ce sont les seuls exemples que nous ayons rencontrés d'un effet favorable de la pénicilline sur l'état cardiologique ». Jégou résume ainsi dans sa thèse, le plus démonstratif de ces cas :

« Sujet âgé de 35 ans, atteint de maladie d'Osler greffée sur insuffisance mitrale, entré dans le service en état d'hyposystolie et d'insuffisance rénale, présentant une dyspnée d'effort, un gros cœur, des œdèmes généralisés, des signes rénaux (azotémie à 1 gr. environ, albuminurie à 7 gr., cylindrurie). L'anémie est importante : 1.470.000 globules rouges. Le traitement amène une disparition rapide des phénomènes généraux. Les œdèmes disparaissent, l'état fonctionnel cardiaque s'améliore, et on observe une diminution des dimensions radiologiques du cœur. Les globules rouges passent à 3.500.000. Les signes rénaux régressent, mais les hématuries microscopiques deviennent remarquablement constantes ».

Nous devons à l'amabilité de M. le Docteur Kaufmann, que

nous tenons à remercier, de savoir que la régression de signes périphériques d'I.C. a été observée à d'autres reprises depuis la publication des travaux précédents.

Plus tard, Froment réagit contre la notion d'incurabilité des I.C. de la maladie d'Osler, et pour illustrer sa pensée il nous livre deux observations dont l'une entre dans le cadre de nos asystolies méta-oslériennes, tandis que l'autre évolue avec un état fébrile infectieux atténué mais persistant : il s'agit donc bien d'une I.C. oslérienne.

« E.I. mitro-aortique, à hémoculture positive s'étant caractérisée en mai 1948. Pénicilline, puis streptomycine. Etat d'insuffisance cardiaque apyrétique pendant six mois, puis rechute thermique, reprise de pénicilline et disparition des signes d'insuffisance cardiaque.

Pon... Laurent, 35 ans, présente en mai 1948 les signes d'une E.I. caractérisée, avec insuffisance mitrale d'apparence primitive. Hémocultures négatives en ville et traitement pénicilliné (Docteur Cornut) : 36 millions d'U. en six semaines, avec résultat satisfaisant. Rechute en novembre, avec détection d'une petite insuffisance aortique, syndrome rénal manifeste (albuminurie, hématuries, cylindrurie) et hémocultures positives : strepto-viridans sensible à 6,5 U.O. de pénicilline. Traitement à la streptomycine : 3 gr. pro die; 13 jours — 2 gr. pro die; 25 jours. La température baisse sans se stabiliser complètement, et un syndrome d'insuffisance cardiaque apparaît, avec dyspnée et galop manifestes.

Pendant six mois, de décembre à mai, le malade reste chez lui, toujours soigné par le Docteur Cornut, dans un état cardiaque extrêmement précaire, avec dyspnée de décubitus et même agitation et état subdélirant la nuit, sans température, sans œdèmes importants, avec foie un peu gros sans signes rénaux particuliers, malgré un traitement toni-cardiaque intensif. En mai 1949, rechute thermique notable, et alors reprise de la pénicilline (2 millions d'U. par jour, pendant huit semaines, arrêt un mois, reprise un mois, arrêt un mois et demi, reprise quinze jours). Amélioration croissante de l'état général, et disparition progressive des signes d'insuffisance cardiaque (le traitement toni-cardiaque étant, il est vrai,

maintenu mais allégé). Sujet ayant repris son travail et demeurant en très bon état plus d'un an après arrêt du traitement antibiotique.

Il apparaît bien dans ce cas, que la reprise de pénicilline a joué un rôle décisif dans l'atténuation de la scène d'insuffisance cardiaque secondaire ; il est donc plus que probable, que celle-ci était, malgré l'apyrexie approximative, entretenue par des lésions myocardiques inflammatoires. »

Les trois guérisons d'asystolie oslérienne que nous venons d'évoquer, constatées isolément, n'avaient pu susciter une étude d'ensemble. Mais nous avons pu observer, pour notre part, dans une même année, six guérisons tout à fait superposables, aussi nous est-il permis de fournir un critère thérapeutique favorable à la notion de myocardite oslérienne.

Observation n° 1.

M. G..., 55 ans (1). — Porteur depuis longtemps d'une insuffisance aortique rhumatismale bien compensée, M. G..., est, en outre, un diarrhéique chronique chez qui on a trouvé une fois, quelques kystes d'amibes dysentériques. Son cœur, examiné en 1941, était de volume sensiblement normal, son aorte était un peu élargie, sa T.A. à 24-10. Après un épisode infectieux passager en octobre 1949, ce malade fait en janvier 1950, une reprise fébrile oscillante entre 37°5 et 39°, qui conduira, en mars, au diagnostic de maladie d'Osler confirmé par deux hémocultures positives pour un streptococcus évolutus anaérobie.

A ce moment M. G..., présente : *a*) des signes infectieux et généraux : température, sédimentation à 30 mm., hématuries microscopiques, anémie (3.800.000 G.R.); *b*) des signes cardiaques : souffle diastolique et roulement de Flint, extrasystoles et crises de tachycardie paroxystique, cœur augmenté de volume; *c*) des signes d'insuffisance circulatoire progressivement installés : dyspnée permanente avec bouffées œdémateuses; râles sous-crépitants recouvrant deux bases pulmonaires qui, à la radio, sont floues; très gros foie;

(1) Nous tenons à remercier, ici, M. le Professeur agrégé F.-J. Traissac, qui nous a très aimablement fourni des indications précieuses concernant ce malade, ainsi que M. le Docteur M. Moureau, qui eut l'extrême obligeance de nous faire part d'éléments bactériologiques et de nous aider à les interpréter.

T.A. relativement pincée (15-6); un E.C.G. exprime un axe très gauche avec T négatif en D_1 et V_6, diphasique en V_5.

Le traitement est difficile : pénicilline (2 millions un. par jour) et ouabaïne, associées pendant huit jours, sont sans action; même échec de la chloromycétine. Puis en cinquante jours, la streptomycine, seule pendant un mois, associée à l'auréomycine ensuite, entraîne la régression des signes infectieux et cardio-vasculaires, la médication tonicardiaque concomitante ne comportant qu'un peu de digitale pendant une semaine, quelques suppositoires d'ouabaïne, et des analeptiques. Très progressivement la température s'abaisse, la sédimentation tombe à 19 mm., et parallèlement : la respiration devient facile, les signes pulmonaires s'atténuent, les crises tachycardiques disparaissent, la tension différentielle s'élargit, le foie regagne sa place. Le 30 mai, M. G..., peut se lever; il reprendra bientôt quelque activité. Revu fin juin, il est en bon état général, coloré, pas essoufflé, malgré quelques râles aux extrêmes bases et l'apparition d'une fibrillation et son foie est normal; sa température à 36°7 le matin, atteint parfois 37°5 le soir; il ne lui reste plus que les signes d'insuffisance aortique de jadis avec une T.A. à 22-6, une hypertrophie ventriculaire gauche (hh' = 15.5; GG' = 9.5), prépondérance gauche à l'E.C.G. dont le tracé s'est légèrement amélioré (T est maintenant positif en V_5 et seulement diphasique en D_1).

Ce sujet guéri, passe quelques mois sans encombres malgré un état intestinal toujours déficient. Puis la situation s'assombrit encore : M. G..., se sent un peu essoufflé et son cœur, gauche surtout, se met à grossir. En outre, un an et demi plus tard, en décembre 1951, un tableau infectieux se dessine à nouveau (fièvre, sédimentation accélérée) accompagné d'asystolie avec hypertrophie cardiaque rapide à ce moment (stase pulmonaire, très gros foie, oligurie). On peut rattacher ces faits à un épisode digestif plus sévère, peut-être consécutif à un foie de stase déficient sur terrain sensibilisé, mais l'éventualité d'une rechute oslérienne nous paraît plus probable. Une hémoculture positive ne résoud pas la question car le germe qui a lentement poussé est un Listéria monocytogènes, surtout responsable d'affections animales, dont le pouvoir pathogène expérimental s'est avéré faible (souris), et qui pourrait n'être qu'un germe de sortie. Mais, alors que le malade était alité

depuis de longues semaines, un traitement mixte (terramycine et tonicardiaque) guérit l'infection en trois semaines, améliore et stabilise l'état cardio-vasculaire. Ce malade se lève alors et reprend une activité encore appréciable malgré un cœur maintenant très gros (le VG atteint la paroi, le VD s'est hypertrophié). Nous l'avons revu il y a quelques jours : bien qu'il ne suive qu'irrégulièrement le traitement tonicardiaque prescrit, il ne se plaint pas spontanément mais on observe un essoufflement très net et un léger œdème malléolaire vespéral.

Résumé. — Maladie d'Osler à hémoculture positive et asystolie; régression des signes infectieux et cardio-vasculaires sous l'influence d'un traitement antibiotique, avec soutien tonicardiaque très faible. Reprise d'une activité très appréciable.

Après quelques mois, hypertrophie cardiaque progressive. Un an et demi plus tard, nouvel épisode infectieux dont on soupçonne, sans pouvoir l'affirmer, l'origine oslérienne; asystolie et très gros cœur. Un traitement mixte tonicardiaque et antibiotique fait disparaître les signes infectieux et rétablit plus difficilement l'équilibre circulatoire.

Remarques. — 1° Au cours du premier épisode infectieux, nous observons la nette régression d'une asystolie oslérienne sous l'action de l'antibiotique spécifique. L'appoint tonicardiaque, aussi mineur soit-il, peut être une cause d'erreur que nous éliminerons ailleurs.

2° Les signes d'I.C. apparus ultérieurement peuvent relever de la lésion primitive ou d'une origine méta-oslérienne.

3°) L'asystolie du dernier épisode infectieux réagit moins bien à la thérapeutique sans doute parce que l'élément inflammatoire n'est plus seul en cause à ce moment.

Observation n° 2.

Mme G..., 58 ans. — Cette personne est adressée à M. le Professeur Broustet, pour une I.C. qu'aucune lésion reconnue n'avait précédée. Fatiguée et amaigrie depuis plusieurs mois, Mme G..., présente un essoufflement très marqué et des œdèmes des membres inférieurs malgré l'observance d'un régime déchloruré. A l'examen, sa pâleur est frappante, le cœur est le siège d'un gros souf-

fle d'insuffisance mitrale, les poumons et le foie manifestent la stase, la T.A. est pincée : 13-9. La malade est adressée en maison de santé où des examens complémentaires assurent le diagnostic de maladie d'Osler : la température oscille entre 37°2 et 38°, les urines contiennent des hématies et 0 gr. 10 d'albumine, enfin l'hémoculture met en évidence un entérocoque pénicillo-sensible.

Un traitement est institué comportant seulement, à titre presque expérimental, de la pénicilline en l'absence de tout tonicardiaque majeur : un million d'unités par jour en injections trihoraires. En quatre jours, la température revient à 37°, mais de plus les signes d'I.C. s'amendent : la respiration devient facile, les œdèmes fondent, les poumons se désencombrent, la pression différentielle s'élargit (18-10), les urines deviennent normales; après vingt jours de traitement, la malade peut sortir dans le parc sans compromettre l'amélioration. Cependant, indocile, elle refuse de continuer le traitement, et elle rentre chez elle après une observation de quelques jours qui permet de constater la persistance de la stabilisation obtenue. Elle a reçu en tout 25 millions d'unités de pénicilline.

Depuis lors, la guérison s'est maintenue tant dans le domaine infectieux que dans celui du cœur. Revue un an plus tard, elle conserve certes, un souffle mitral et un cœur un peu gros, mais elle ne ressent plus le moindre trouble fonctionnel et sa T.A. est à 19-10.

Résumé. — I.C. chez une femme qui se révèle atteinte d'une maladie d'Osler à hémoculture positive. Le traitement antibiotique, entrepris seul, fait régresser à la fois les signes infectieux et les signes asystoliques.

Remarques. — La pathogénie proprement inflammatoire semble pouvoir être affirmée en ce cas où aucun tonicardiaque majeur ne fut employé.

Observation n° 3.

Mme Cl..., 48 ans. — De lointains antécédents de R.A.A., à l'âge de 12 ans, sont d'abord évoqués, avec dès cette époque une lésion cardiaque non précisée. Ensuite, longue période calme de 35 années, où se détachent pourtant : un petit épisode de décompensation ayant

cédé à la Digitale, il y a 14 ans, et ces dernières années quelques douleurs précordiales et un peu de fatigue. Enfin, depuis six mois s'est produite une défaillance myocardique progressive que n'ont pas empêchée les tonicardiaques et pour laquelle cette malade est adressée à M. le Professeur Broustet.

En janvier 1951, Mme Cl... est en pleine asystolie subfébrile. Les symptômes accusés sont sérieux : dyspnée de décubitus et insomnie, toux ramenant une expectoration parfois striée de sang, urines rares. Chez cette personne pâle et amaigrie dont la température oscille entre 38° et 38°5, l'examen cardiaque est riche : tachyarythmie, souffle systolique apexien irradié vers l'aisselle, éclat du premier bruit, deuxième bruit peut-être dédoublé. Les signes de stase sont diffus : poumons silencieux et mats au niveau de leurs bases, foie gros et douloureux, membres inférieurs œdématiés. A l'E.C.G., l'axe est droit; à la radio, le cœur, surtout droit, est hypertrophié ,l'arc moyen fait saillie. La présence d'une rate palpable fait pratiquer une hémoculture qui reste stérile.

On entreprend cependant, un traitement antibiotique auquel n'est adjoint qu'un traitement tonicardiaque mineur. Douze jours de pénicilline (1.500.000 unités par jour) amènent la température à un palier inférieur, entre 37°3 et 38°; c'est la streptomycine, à raison de 2 gr. par jour, qui fait disparaître complètement le syndrome infectieux et régresser les phénomènes asystoliques : la malade retrouve le sommeil, les signes de stase régressent en grande partie, les urines sont plus abondantes; en un mois, l'état est devenu très favorable tant dans le domaine infectieux que cardiaque; on poursuit quelques temps les tonicardiaques, dont l'action retrouvée parachève la guérison.

Revue quatre mois plus tard, Mme Cl... n'a présenté aucun trouble fonctionnel; elle n'a pas d'œdèmes et ses poumons sont libres. A la pointe, on perçoit les mêmes signes d'auscultation, avec en plus un thrill diastolique. Mais on peut se demander si la lésion primitive ou une I.C. méta-oslérienne ne vont pas compromettre l'équilibre rétabli par les antibiotiques, car ce cœur est encore gros dont l'oreillette droite comble l'espace prévertébral et quelques crachats jaunâtres sont émis certains matins. Cependant, examinée récemment en mai 1952, cette ancienne malade conserve, malgré son gros cœur, un bon état fonctionnel.

Résumé. — Asystolie fébrile résistant aux tonicardiaques et dont on soupçonne l'origine oslérienne. Après échec de la pénicilline, la streptomycine fait régresser l'infection et l'asystolie. Ultérieurement on retrouve un gros cœur sans symptôme fonctionnel.

Remarques. — *a*) L'asystolie, en ce cas, n'a pas régressé sous l'action des tonicardiaques employés les premiers.

b) La pénicilline, sans action sur l'infection ne peut rien contre la défaillance cardio-vasculaire; la streptomycine se révèle, au contraire, spécifiquement efficace dans les deux domaines.

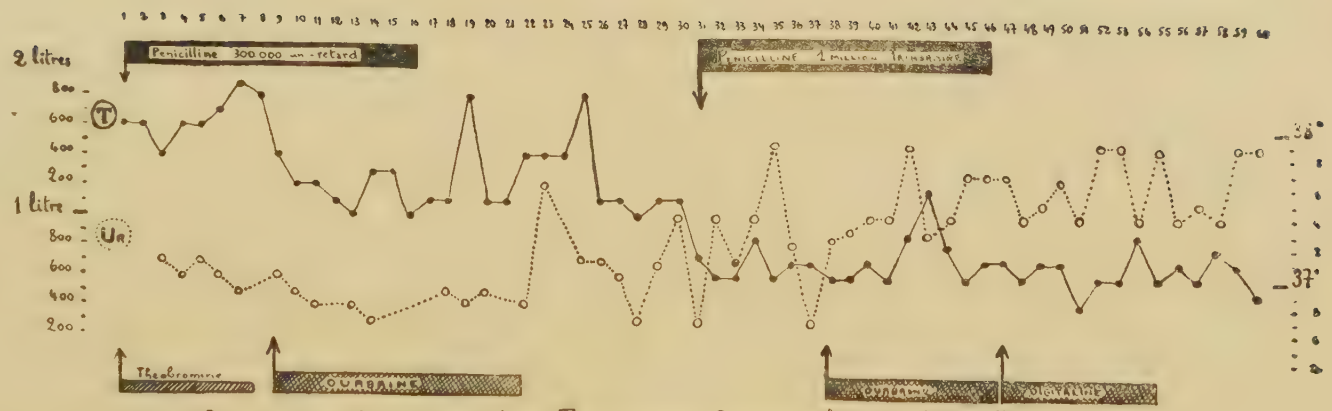
c) Les tonicardiaques paraissent par la suite retrouver leur efficacité et concourir au maintien de la guérison.

L'insuffisance cardiaque contemporaine de l'infection semble donc en relation directe avec cette infection. Celle-ci jugulée, il pourrait persister un certain déficit circulatoire, sur lequel les toniques du cœur pourraient alors agir efficacement.

Observation n° 4.

M. Léon S..., 51 ans. — Adressé en maison de santé pour défaillance cardiaque, ce malade se sait atteint depuis deux ans d'une maladie de Hodgson syphilitique : ses réactions humorales sont positives. A son arrivée en mars 1950, M. S..., est en état de décompensation manifeste ayant débuté deux mois avant, et ayant évolué malgré un traitement tonicardiaque antérieur : il se plaint de crises paroxystiques de dyspnée d'allure subœdémateuse, survenues après plusieurs mois de dyspnée d'effort au cours desquels il a dû cesser de travailler; les bases pulmonaires sont encombrées, le foie est gros de stase (déborde de trois travers de doigt), les membres inférieurs sont alourdis d'œdèmes, les urines sont rares. La lésion cardiaque est confirmée : double-souffle aortique avec rythme régulier. De plus, l'existence d'oscillations thermiques autour de 38° fait évoquer le diagnostic de maladie d'Osler que l'on cherche à confirmer par une hémoculture.

Avant le résultat de cet examen et dans le doute persistant, le traitement comporte 300.000 unités de pénicilline-retard quotidiennement, auquel on adjoint bientôt de l'ouabaïne (trente gouttes par jour) : la courbe thermique s'abaisse un peu et vient osciller entre 37° et 37°5; l'I.C. n'est pas améliorée. On interrompt la péni-



Croisement significatif des courbes de Température et de Diurèse sous l'action de la Pénicilline à doses utiles.

cilline après une vingtaine de jours; l'ouabaïne continuée seule, reste sans action. C'est alors qu'un enterocoque pénicillo-sensible pousse au laboratoire, aussi institue-t-on un traitement antibiotique bien plus important : un million d'unités de pénicilline par jour en injections trihoraires, et ceci après avoir cessé l'administration d'ouabaïne. On voit alors très rapidement tomber la température à 37°, et parallèlement les signes d'I.C. régressent : la dyspnée s'atténue, le foie rentre sous le rebord costal, l'auscultation pulmonaire devient normale, la courbe de diurèse monte remarquablement. Ce n'est qu'après huit jours d'amélioration persistante qu'on fait prendre à nouveau trente gouttes d'ouabaïne, puis plus tard sept gouttes de digitaline : la guérison précédemment amorcée se poursuit, et le malade quitte la clinique après un séjour de deux mois, tout à fait apyrétique et compensé.

L'évolution ultérieure sera fâcheuse : dans la maison de convalescence où il se reposait, conservant un excellent équilibre cardiaque, il meurt subitement. Nous n'avons pu savoir la cause de ce décès.

Résumé. — Greffe infectieuse sur maladie de Hodgson, avec défaillance myocardique rapide. Avant le résultat de l'hémoculture, pénicilline à dose moyenne et ouabaïne : aucun résultat. Après la mise en évidence du germe, pénicilline seule à forte dose : amélioration de l'état infectieux et cardiaque; action secondaire favorable des tonicardiaques. Mort subite ultérieure de cause inconnue, malgré un excellent état cardiaque .

Remarques. — *a*) La régression des signes infectieux et circulatoires ne s'est produite que lorsque les germes ont été décimés par une dose suffisante d'antibiotique : ainsi apparaît la dépendance de l'asystolie vis-à-vis de l'infection.

b) L'ouabaïne, d'abord inactive, semble avoir par la suite continué l'action favorablement déclenchée par la pénicilline.

c) Le croisement des courbes de diurèse et de température, qu'on a pu construire ici, nous paraît significatif de l'action des antibiotiques sur les syndromes infectieux et asystolique.

Observation n° 5.

Mme Monique F..., 17 ans. — En avril 1948, Mme F... présente, à l'âge de 15 ans, une crise de R.A.A. qui laisse à sa suite une

lésion cardiaque si bien compensée qu'elle permet, un an plus tard, une grossesse sans incident. Un mois après la délivrance et à la suite d'une angine, se déclenche une nouvelle crise de R.A.A. bientôt compliquée d'une I.C. progressive. Au début de 1950, cette jeune femme est en pleine asystolie fébrile, et la gravité de son état entraîne, en mars, son transfert en maison de santé.

A ce moment le tableau clinique est celui d'un rhumatisme cardiaque évolutif. Très pâle (malgré ses 4.100.000 G.R.), souvent couverte de sueurs, hyperthermique autour de 38° avec clochers à 38°5 et 39°, cette malade offre à l'auscultation un cœur à rythme rapide (110-120), fréquemment coupé d'extrasystoles; pendant quelques jours, on entendra même une fibrillation vérifiée à l'E.C.G.; en outre, l'atteinte mitro-aortique est certaine : gros souffle systolique de pointe, diastolique aortique important, la possibilité d'un certain degré de R.M. n'étant, d'ailleurs, pas exclue. A la radiographie : le cœur est très gros et on se demande même s'il n'y a pas un peu de liquide dans son péricarde. Enfin les signes de stase sont formels : foie gros et douloureux, présence d'ascite et d'œdèmes, urines rares avec albumine (0,10 à 0,20 gr.) mais sans cylindres, ni hématies. Bien qu'il soit difficile d'admettre une greffe infectieuse chez cette malade, une hémoculture est pratiquée.

D'emblée un traitement antirhumatismal et tonicardiaque important est mis en œuvre : le salicylate « per os » et en injection, l'antipyrine sont sans action sur l'état infectieux; la digitaline et la cédilanide ne peuvent rien contre l'asystolie, et il se constitue même un épanchement pleural dont la formule liquidienne renforce l'hypothèse rhumatismale. A la demande de la famille affolée, on fait alors un peu désespérément des injections de pénicilline (2 millions d'unités par jour) : pendant trois jours la température s'abaisse, mais elle remonte le quatrième. C'est à ce moment qu'un strepto-entérocoque est identifié au dix-huitième jours de l'hémoculture : très peu sensible à la pénicilline, il l'est surtout à la streptomycine; aussi, abandonnant toute thérapeutique antirhumatismale et pénicillique, on injecte 40 gr. de streptomycine à raison de 2 gr. par jour. L'état général se transforme de jour en jour, et surtout les signes d'I.C. s'amendent : la dyspnée se calme, les épanchements ascitique et pleural régressent, la diurèse s'améliore, le rythme se normalise; une cure de cédilanide

« per os », entreprise vers la fin du traitement antibiotique, a raison des dernières manifestations asystoliques. A cause, sans doute, d'une crise hépatique concomitante, la température ne devient normale qu'en fin de traitement après avoir décrit quelques oscillations et un clocher à 38°. La malade sort guérie après cinquante-cinq jours d'hospitalisation.

Depuis lors, l'état de cette jeune femme, tout à fait apyrétique, est resté satisfaisant. Si elle conserve une insuffisance aortique avec, en outre, un souffle systolique de pointe assez net, l'état fonctionnel de son cœur lui permet de mener une vie d'intérieur à peu près normale; elle est actuellement au quatrième mois d'une grossesse qui évolue chez cette ancienne malade, sans incident pathologique.

Résumé. — Asystolie fébrile grave après une crise de R.A.A. Echec des antirhumatismaux et des tonicardiaques. La pénicilline amène une régression passagère. Le résultat d'une hémoculture positive au strepto-entérocoque entraîne l'emploi de la streptomycine active « in vitro » : amélioration spectaculaire des signes d'I.C., transformation de l'état général, et action plus tardive sur la courbe thermique.

Fin de cure avec cédilanide. Guérison avec séquelles valvulaires bien compensées.

Remarques. — Les conclusions tirées des observations antérieures trouvent confirmation dans le fait que l'asystolie semblait, en ce cas, inexorable et avait atteint un haut degré de gravité.

Observons, en outre, en ouvrant une petite parenthèse, que la greffe infectieuse a suivi immédiatement une poussée de R.A.A. Sans préjuger des rapports entre les deux affections, nous pouvons dire que leur évolution s'est faite ici, d'une seule tenue.

Observation n° 6.

Maryse A..., 8 ans. — Cette petite fille, de santé jusqu'alors parfaite, fait en mars 1950, une crise typique de R.A.A., hautement fébrile, polyarticulaire. Puis, en quelques semaines, apparaissent des signes cardiaques : tachycardie régulière, souffle systolique de pointe avec diastolique plus discret, bientôt suivis d'une défaillance cardiaque rapide malgré le traitement anti-

rhumatismal : dyspnée, œdèmes recouvrant les membres inférieurs et atteignant l'abdomen, foie très gros et douloureux, ascite, urines rares contenant quelques cylindres et fortement albumineuses.

Astreinte à un régime déchloruré (lait, fruits, sans sel), l'enfant est soumise à un traitement à la fois tonicardiaque (digitaline, ouabaïne et camphre alternés), diurétique (Théobromine-Novurit) et antirhumatismal (salicylate de soude, remplacé parfois par du gentisate ou de l'antipyrine). Malgré les vomissements qu'entraîne la thérapeutique et malgré des veines impraticables rendant obligatoire la seule voie buccale, le traitement est dans l'ensemble poursuivi à des doses correctes (5 à 6 gr. de salicylate par jour). Cette médication pratiquée de juin à novembre n'entraîne aucun résultat favorable : la fièvre persiste autour de 38°, les œdèmes restent importants, la dyspnée est permanente, l'oligurie (300 à 750 cc.) s'accompagne d'une albuminurie oscillant entre 0 gr. 20 et 1 gr. 50 par jour.

Tous les médecins ayant examiné la malade ont porté le diagnostic de rhumatisme cardiaque malin. Mais l'enfant, revue en octobre, présente un aspect qui va faire évoquer la possibilité d'une endocardite bactérienne. A vrai dire, une hémoculture demandée en juillet était restée stérile. Mais en octobre, on est frappé par la pâleur de cette fillette qu'explique une anémie à 2.700.000 G.R. (avec seulement 5.600 G.B., dont 51 % de neutrophiles, 2 % d'éosinophiles, 43 % de lymphocytes et 4 % de monocytes), par l'importance de son albuminurie avec hématurie microscopique, par la liberté des articulations après l'atteinte du début, par une sédimentation relativement faible (17 et 37 mm.); aussi décide-t-on de soumettre l'enfant à une thérapeutique antibiotique, malgré l'absence de rate (dont la recherche est contrariée par le très gros foie, l'œdème et l'ascite), et malgré la négativité d'une nouvelle hémoculture.

Placée à l'hôpital de Libourne, sous la surveillance du Docteur Maupetit, la petite Maryse reçoit en un mois 39.000.000 d'unités de pénicilline (800.000 par jour), et 28 gr. de streptomycine en un mois et demi (0 gr. 50 en association avec la pénicilline; 0 gr. 25 ensuite). Le traitement salicylé est abandonné; le traitement tonicardiaque est très réduit : quinze gouttes de cédilanide trois jours par semaine, et 0 gr. 50 de théobromine les trois autres jours. Une amélioration

remarquable se produit alors, d'abord marquée sur l'état cardiaque et sur l'anémie : dès le quinzième jour la diurèse augmente, les signes de stase régressent, les œdèmes se résorbent sans que le régime ait été modifié et bien que le traitement tonicardiaque soit inférieur à celui précédemment employé; le taux globulaire atteint 3.750.000 au bout d'un mois. Bientôt disparaissent aussi la fièvre, le vingt-cinquième jour, et les signes de néphrite.

La malade est revue en janvier 1951 quand tout traitement est arrêté depuis trois semaines : la température est normale, les œdèmes ont disparu, le foie est en place, le teint coloré, les urines sans albumine et sans cylindre, la sédimentation à 6 et 15 mm. Persistent naturellement un important souffle d'insuffisance mitrale sans addition diastolique et une cardiomégalie qu'affirment la clinique et l'orthodiagramme. L'E.C.G. est normal. Au cours de la période de surveillance qui a suivi, on a prescrit seulement de l'ouabaïne « per os » une semaine sur deux et quelques extraits hépatiques; l'enfant ne supporte plus les quelques grammes de salicylate qu'on voudrait lui administrer par protection. Revue six mois plus tard, elle est dans un état fonctionnel excellent avec une température strictement normale, sans albuminurie et sans anémie: le gros souffle mitral persiste certes, mais les dimensions du cœur ont regressé. Cette petite fille, qui n'a pas été examinée depuis un an, reste, nous le savons, en bonne santé, menant une vie à peu près normale.

Résumé. — Asystolie fébrile rapidement progressive immédiatement après une crise de R.A.A.; hémoculture négative. Echec des antirhumatismaux et d'un traitement tonicardiaque rigoureux. Le traitement antibiotique entraîne la régression parallèle des signes asystoliques et infectieux.

Remarques. — L'histoire de la petite Maryse nous paraît particulièrement significative tant cette défaillance cardiaque paraissait profonde qu'un traitement tonicardiaque suivi pendant plus de quatre mois n'avait fait régresser. Ainsi confirme-t-elle les conclusions antérieures.

Notons que se pose encore en ce cas, la question des relations entre maladie d'Osler et R.A.A. dont l'évolution fut ici d'une seule tenue.

Telles sont les observations qui confèrent aux antibiotiques un rôle thérapeutique spécifique dans certaines I.C. oslériennes. Les conclusions qu'on peut en tirer ont été signalées dans chaque cas, aussi n'en ferons-nous qu'un bref rappel d'ensemble :

a) Les antibiotiques peuvent faire régresser des signes d'asystolie installée, alors que les tonicardiaques sont restés inefficaces.

b) L'action favorable des antibiotiques ne se manifeste que lorsque la dose est suffisante pour faire céder le processus infectieux, général et myocardique.

c) Les tonicardiaques peuvent avoir, par la suite, une certaine action sur l'insuffisance myocardique d'origine cicatricielle ou mécanique persistant après la guérison de l'infection.

d) Dans les formes où l'hémoculture est restée négative, c'est la streptomycine qui s'est révélée efficace tant contre l'infection que contre l'asystolie.

Nous avons pensé que, parmi les innombrables observations de maladie d'Osler traitées ces dernières années, nous pourrions peut-être trouver des cas comparables aux nôtres, dont l'isolement aurait masqué l'intérêt. Nous avons été gêné dans cette recherche par la moindre importance accordée aux troubles cardio-vasculaires par rapport aux troubles infectieux; aussi ne pouvons-nous faire état de certaines observations où nous soupçonnons l'existence d'une I.C. oslérienne ayant régressé. Cependant, certains cas nous ont paru plus assurés.

Ainsi Muller, Duval et Marandon ont traité par la pénicilline et la streptomycine une maladie d'Osler à hémoculture négative. Deux premières séries de pénicilline n'ont été suivies que d'une rémission temporaire, après laquelle les auteurs notent des signes de stase pulmonaire. Ensuite la pénicilline est injectée à raison de 4, puis 8, puis 16, puis 40 millions d'unités par jour, avec en outre 2 gr. de streptomycine, doses nécessaires pour que persiste l'amélioration : à ce moment seulement, les signes des bases disparaissent définitivement (on note que

la malade a reçu de la cédilanide à même dose, pendant les 3 mois de son séjour). Revue après 6 mois, cette malade ne présente aucun signe d'asystolie.

Spies, Dowling, et leurs collaborateurs, nous fournissent une observation plus complète au point de vue cardiaque : il s'agit, ici, d'un malade de 27 ans qui présente, depuis quinze jours de la fatigue, des malaises, de la fièvre, avec, en outre, une dyspnée progressive, une toux ramenant de petits crachats muqueux; son abdomen s'est distendu, et l'hypocondre droit est douloureux. Son examen à l'entrée à l'hôpital révèle : température à 38°7; souffle systolique mitral; râles humides aux deux bases pulmonaires; ascite; foie palpable à 6 cms. au-dessous des côtes; œdème présacré; rate palpable. L'hémoculture est positive pour un staphylocoque doré. Le traitement comporte de la pénicilline pendant 35 jours : sans action, tandis que le souffle se modifie et qu'apparaît un galop. L'auréomycine est alors employée pendant 56 jours; dès lors, l'état s'améliore et « le malade guérit complètement ». Il sort une semaine après la fin du traitement, et ne présente aucune rechute pendant un an de surveillance.

Encoré une fois, nous sommes en présence d'une asystolie fébrile dont le double tableau s'est amendé, évolution qui confirme les conclusions que nous avons tirées de la régression de faits cliniques.

Régression des signes E.C.G.

L'hypothèse de myocardite réversible suppose l'existence d'anomalies électriques également réversibles, si le traitement est intervenu à temps pour entraîner une guérison sans cicatrice mutilante. Or, nous avons observé une telle évolution régressive chez un jeune garçon, hospitalisé dans le service de cardiologie de M. le Professeur Broustet.

Observation Charles C..., 14 ans

Histoire clinique résumée :

Charles a fait en avril et en octobre 1951, deux poussées de

R.A.A.; la première a laissé un cœur normal, la deuxième au contraire, s'est accompagnée d'une hypertrophie d'ensemble si importante que l'enfant a été hospitalisé.

L'examen de ce garçon en bon état général révèle un double souffle à la base et à la pointe; la température à 37°5, la sédimentation est à 9 mm. Il n'existe aucun signe d'insuffisance cardiaque mais le cœur est nettement hypertrophié de façon globale et assez importante. Albuminurie discrète. Protides totaux : 92 et $\frac{S.}{G}$: 0.9.

Pas d'anémie; 13.600 G.B.

Du 8 octobre au 5 novembre, le malade reçoit du salicylate : sa température oscille entre 37°4 et 37°8; la vitesse de sédimentation monte à 116 mm. (le 24).

Du 5 novembre au 9 décembre, un traitement pénicillinique est mis en œuvre sous couvert d'antihistaminiques malgré la négativité de cinq hémocultures; le malade reste en très bon état général et fonctionnel; la vitesse de sédimentation n'est plus que de 3 mm.; la température devient normale. Il a reçu 2 millions d'un. par jour.

Le 19 décembre, l'état du malade, très favorable au point de vue infectieux et cardiaque, lui permet de rentrer chez lui. Il conserve alors un double souffle de la base et un petit roulement présystolique de pointe. Les dimensions du cœur ont légèrement régressé.

Histoire E.C.G. :

La lecture de l'histoire clinique ci-dessus n'attire pas spécialement l'attention sur le myocarde. Et pourtant, celui-ci a été le siège d'une altération anatomique, dont témoignent imparfaitement les radios, mais que reflète beaucoup mieux l'évolution E.C.G. : l'emploi de la pénicilline a amélioré en effet, les tracés de ce malade :

a) A son entrée le 9 octobre, on observe :

P.R. = 18/100.

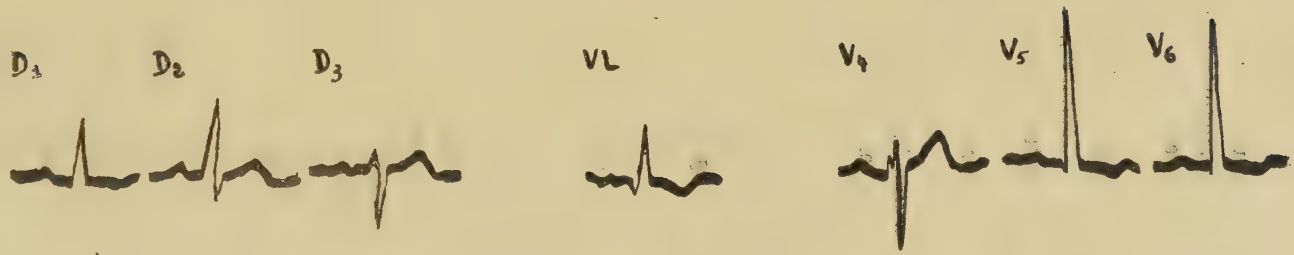
Surcharge gauche = anomalies discrètes de l'onde R dont le sommet est écrasé en D_3 et VF et la branche ascendante cisaillée en V. 4. T est aplati en D_1, négatif en VL, V_5 et V_6.

L'axe de Q.R.S. = O°; l'axe de T = + 80°.

b) Le 22 novembre après seize jours de pénicilline :

P.R. = 17/100.

9 octobre : T aplati en D_1, négatif en VL, V_5, V_6 QRS = 0°



22 novembre : T mieux volté en D_1, positif en VL, V_5, V_6 QRS = +45°

Régression de signes E.C.G. après traitement par la Pénicilline.

Les signes de surcharge gauche ont régressé car T_1 est mieux volté et T est maintenant positif en VL; V_5; et V_6; les anomalies de R. persistent en partie.

Axe Q.R.S. = + 45°; axe T = + 50°.

On peut conclure à une très notable amélioration des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Le 15 décembre après la fin du traitement : l'amélioration s'est maintenue.

Note. — Nous avons revu dernièrement ce malade : il est en très bon état général et sa température est restée strictement normale; il garde une insuffisance mitrale et une insuffisance aortique (avec petit systolique aortique), ne présente aucun signe d'hyposystolie, mais le tracé E.C.G. montre quelques signes de surcharge ventriculaire gauche (axe de Q.R.S. = + 10°).

Le processus infectieux paraît maintenant hors de cause dans cette altération seulement électrique. Peut-être s'agit-il cette fois, de la conséquence des lésions valvulaires, d'un prélude à une I.C. méta-oslérienne.

De cette observation se dégagent deux conclusions que nous voudrions souligner :

a) Elle apporte un argument sérieux en faveur de l'existence d'une myocardite sans traduction clinique au début, d'une I.C. oslérienne latente dont le traitement prévient l'apparition en guérissant l'inflammation causale;

b) Elle confirme la possibilité de troubles myocardiques réversibles, constituant ainsi un appoint en faveur de l'interprétation myocarditique que nous avons donnée des I.C. oslériennes cédant aux antibiotiques.

Nos recherches ainsi orientées, nous ont permis de retrouver des faits de même ordre dans une communication de Billiotet et Ezzano relative au succès de la terramycine dans une maladie d'Osler où l'E.C.G. présentait, lorsque le diagnostic fut fait, un « aplatissement de l'onde T avec élargissement et déformation de P en D_1 »; après mise en jeu du traitement, l'hyperthermie, les signes urinaires, l'anémie et la leucocytose

s'amendèrent, et de plus, les anomalies E.C.G. s'effacèrent sur les tracés ultérieurs. Par ailleurs, Djordjevic a observé des phénomènes analogues » dans un petit nombre de cas ». L'observation qu'il nous rapporte est particulièrement instructive : « le malade S.Z., âgé de 36 ans, présentait un aspect complet d'endocardite bactérienne subaiguë avec les symptômes d'une insuffisance cardiaque (dyspnée, palpitations, fatigue, stase pulmonaire, attaques d'arythmie extrasystolique et attaques paroxysmales d'arythmie absolue).

Après un traitement par la pénicilline, sans traitement cardiotonique, durant 40 jours, les symptômes de l'insuffisance cardiaque ont disparu ; **l'E.C.G. s'est normalisé.** Ce cas montre le rôle de la septicémie dans le fléchissement du muscle cardiaque. Malheureusement, de tels cas sont rares ». **Les E.C.G. correspondants montrent successivement :** un tracé normal au début de l'affection, puis une fibrillation auriculaire, puis encore des extra-systoles sur une fibrillation, enfin un retour à la normale en fin de traitement.

Enfin, M. le Docteur Kaufmann a eu l'extrême obligeance de nous apporter une confirmation de ces faits : il a observé la régression de signes électriques de surcharge ventriculaire; il émet cependant une réserve concernant les « grandes atypies (onde Q pathologique ou bloc de branche) » qui ne se sont pas effacées.

Conclusion :

Les faits cliniques et électriques rapportés dans ce paragraphe constituent les critères thérapeutiques favorables qui manquaient encore à la notion de myocardite oslérienne; ils confirment le rôle de l'infection dans la souffrance du myocarde, et affirment qu'on peut guérir le myocarde et l'I.C. en détruisant les germes. Il est inutile de souligner l'intérêt que confère à cette myocardite la notion de curabilité,

Interprétations pathogéniques et orientation thérapeutique

L'hypothèse la plus vraisemblable, valable sans doute dans la plupart des cas d'asystolie oslérienne est celle de **myocardite infectieuse;** nous avons trop insisté sur elle, en lui apportant des arguments cliniques, électriques et anatomiques, pour y revenir ici.

Mais des cas plus rares peuvent relever de mécanismes un peu différents qui expliquent la pauvreté de certains protocoles d'autopsie : l'inflammation endocardique peut entraîner une **parésie réflexe du muscle** sous-jacent, et cette déficience fonctionnelle doit bénéficier au premier chef de la guérison de l'infection; d'autre part, des **lésions purement vasculaires** peuvent perturber le jeu myocardique, et il faut noter que les phénomènes d'endothéliite sont plus accessibles aux antibiotiques que la thrombose, cette dernière relevant surtout d'une thérapeutique anti-infectieuse préventive et d'un traitement anti-coagulant.

Telles sont les différentes modalités qui peuvent servir de substratum à une asystolie oslérienne inflammatoire. Or, nous avons été frappé de la concordance de ces données avec celles que Bard dégageait déjà en 1892, lorsqu'à l'asystolie mécanique et dégénérative, il opposait une « asystolie inflammatoire » « dans les cas où les malades ont succombé à des phénomènes asystoliques, écrivait-il, on se trouve presque toujours en présence d'un processus inflammatoire actif, subaigu ou chronique, mais toujours présent... les accidents qu'on attribue au simple surmenage mécanique sont bien plus souvent le fait des poussées inflammatoires... »; et l'auteur lyonnais conclut à une atteinte qui peut être myocarditique, endocarditique, ou périvasculaire. Nul doute que les asystolies des endocardites infectieuses, isolées à peu près à la même époque, n'entrent en grande partie dans ce cadre.

Nous ne pouvons mieux souligner l'exacte adaptation des idées de Bard au sujet de notre étude qu'en reproduisant les conclusions d'ordre thérapeutique auxquelles arrivait cet au-

teur, conclusions strictement transposables pour nous... avec de tout autres moyens fort heureusement ! « Ces affections cardiaques, écrivait-il, présentent une période curable pendant laquelle il faut traiter les malades qui en sont porteurs comme des malades atteints d'une maladie aiguë... la digitale doit céder le pas aux divers agents du traitement antiphlogistique. » Ainsi sont préconisés par l'auteur les pâles précurseurs de nos brillants antibiotiques. Ce sont, en effet, ces médicaments qui, employés de façon spécifique et précocement, peuvent guérir les lésions infectieuses en cause, et ainsi prévenir ou faire régresser des signes asystoliques. Nous verrons plus loin quelles discussions a suscitées cette thérapeutique.

Tout récemment, Donzelot, Kaufmann et Castel ont attiré l'attention sur l'action favorable de la cortisone dans les endocardites infectieuses à hémoculture négative. Interprétant ces faits d'un point de vue physiopathologique, ils font de cette forme une maladie à point de départ infectieux, mais dont les réactions humorales et organiques entretiennent ensuite l'évolution pathologique en l'absence de germes (« maladie auto-entretenue ») ; ils font alors entrer cette affection dans le cadre des maladies du collagène, la rapprochant ainsi de la maladie de Bouillaud. Des conclusions d'une telle portée devront évidemment, pour être assurées, recevoir l'appoint d'observations ultérieures. Sous réserve de cette confirmation, on peut envisager l'existence d'une I.C. oslérienne, voisine dans son substratum de l'asystolie rhumatismale et où le traitement hormonal aurait son rôle à jouer. Cependant, les deux observations de Donzelot, Kaufmann et Castel ne peuvent encore affirmer ces faits : si, dans l'une d'elles (forme primitive aortique) comportant une I.C. sérieuse, le traitement entraîna « un mieux-être fonctionnel important », la terramycine employée simultanément peut revendiquer une part dans ce résultat; dans l'autre observation, l'I.C. grave existant à l'entrée s'accrut au cours du traitement et le malade succomba deux mois plus tard à des complications cardiaques et hépato-rénales. En présence

de ces faits dignes d'intérêt, nous ne pouvons encore que formuler des hypothèses dont des recherches ultérieures devront préciser la valeur.

Rôle éventuel d'une maladie de Bouillaud concomitante.

Un tel titre pose le problème des relations entre la maladie d'Osler et la maladie de Bouillaud; nous ne pouvons pas l'évoquer ici tant sont obscures les discussions au sujet de la distinction à faire : différence de germes, ou différence d'action d'un même germe, ou variation du terrain cardiaque, ou variation de la réaction générale de l'organisme (conjonctive ou inflammatoire banale). Cependant, l'Ecole parisienne pose nettement la question : la maladie d'Osler, greffée le plus souvent sur une lésion cicatricielle, ne peut-elle s'accompagner d'un réveil de rhumatisme évolutif ? « Quelle est leur part réciproque dans les formes cardiaques de la maladie d'Osler ? » Mattei et ses collaborateurs font la même remarque, ainsi que Cates et Christie, Pillbury et Fiese.

Saphir, Katz et Gore esquissent une opinion basée sur leurs importants éléments anatomiques : « avec des critères stricts d'identification histologique », ils ont trouvé 6 fois sur 76 des nodules d'Ashoff, qui, en 5 cas, coexistaient avec des signes de myocardite oslérienne. Avant eux, certains auteurs situaient ce pourcentage entre 25 et 40 % (Libman et Friedberg, Bracht et Wachter, Mac Ilwaine). D'après ces résultats, on peut penser que la myocardite rhumatismale favorise en certains cas l'I.C. au cours des endocardites infectieuses; dans les cas exceptionnels où les lésions sont du seul type rhumatismal, peut-on envisager leur responsabilité exclusive ? En fait, si l'on doit poser ces questions, il est bien certain que de véritables conclusions ne pourront intervenir que lorsque sera résolu le problème des relations entre les deux affections.

II. — I.C. OSLÉRIENNE « TOXIQUE » OU D'EPUISEMENT

Ce type d'I.C. fut évoqué d'abord par Dupérié; à sa suite, de nombreux auteurs firent de l'état « toxique » la cause majeure de l'asystolie terminale, la seule qui fut classiquement admise.

Nous rappellerons tout d'abord l'observation de Dupérié (publiée, rappelons-le, en 1911) qui pose le problème de cette pathogénie. Un petit malade de 8 ans est atteint d'une maladie d'Osler avec hémoculture positive pour le staphylocoque; très vite, l'enfant présente un état général toxi-infectieux extrêmement sévère, et trois mois après le début de l'affection s'affirment des signes d'I.C. : les urines se raréfient, les poumons et le foie s'encombrent, les membres inférieurs se gonflent d'œdèmes; l'état général s'aggrave encore et un purpura apparaît; paradoxalement, la température va ensuite tomber et rester autour de 36°8; la digitaline et le camphre sont « impuissants à lutter contre la faiblesse du myocarde », et après 32 jours d'évolution de son I.C. le malade meurt en asystolie. L'anatomie pathologique confirmera le diagnostic. Un commentaire de l'auteur attire l'attention sur le caractère « d'exceptionnelle gravité » de l'état toxi-infectieux; « c'est cette rapide et profonde déchéance de l'organisme qui paraît être, écrivait-il, la caractéristique de l'affection chez notre sujet »; la mort paraît causée par une « défaillance complète des forces réactionnelles de l'organisme » à laquelle seraient dues l'hypothermie et l'asystolie terminale.

Telle est l'observation qui ouvrait la voie à l'étude des I.C. oslériennes en général, d'origine toxi-infectieuse en particulier.

Point de vue clinique :

Ce sont surtout les **asystolies fébriles tardives,** terminales, qui nous paraissent admettre une telle origine : une maladie

d'Osler a évolué jusqu'alors sans signe de défaillance cardiaque; puis, à l'occasion d'une poussée plus sévère, ou discrètement sans modification de l'état infectieux, apparaissent une dyspnée assez vive, des palpitations, quelques douleurs précordiales, et déjà la stase s'installe au niveau des poumons et des membres inférieurs; plus ou moins vite, le tableau se complète malgré l'emploi des tonicardiaques, et le malade meurt dans un tableau où la note infectieuse le dispute à l'asystolie.

Mais un état infectieux d'emblée très grave peut causer des asystolies oslériennes plus précoces de ce même type; le malade de Duperié est resté plus d'un mois en I.C.; et bien des auteurs parlent d'asystolies dites terminales... ayant duré des semaines. Ainsi l'intensité de l'imprégnation toxi-infectieuse peut se substituer à sa durée.

Point de vue pathogénique :

On n'est pas peu surpris de l'imprécision des auteurs concernant la pathogénie de cette I.C.; les uns parlent, sans autres précisions, d'état « toxi-infectieux », les autres d'épuisement organique, les auteurs anglo-saxons font allusion à une « exhaustion », à une « toxemia », ou encore à un type d'asystolie « due à la fièvre, l'anémie, et la fatigue générale ». Il paraît en réalité bien difficile d'apporter des clartés dans ce domaine.

S'agit-il d'un état toxique vrai comme on en rencontre dans la diphtérie et dont on est bien certain qu'il retentit sur le myocarde ? Il nous paraît difficile de soutenir une telle hypothèse si l'on considère que les principaux germes rencontrés dans la maladie d'Osler ne produisent que des toxines peu actives : le streptocoque en particulier n'a qu'un pouvoir toxique très faible, sauf pour quelques races spéciales; il en est de même du staphylocoque, sauf dans des conditions rares de richesse en CO^2; entérocoque et pneumocoque sont dans le même cas. On peut, certes, invoquer la longue durée de l'imprégnation pour valoriser l'importance de ces facteurs, mais alors

c'est surtout la notion de terrain épuisé qui est à considérer.

Une réserve cependant peut être faite concernant la libération possible d'endotoxines. Une libération massive n'est qu'un aspect de la pathologie créée par les antibiotiques. Mais une intoxication progressive, due aux pertes infligées par l'organisme à l'agresseur microbien dont la victoire est lente, pourrait être en cause dans certains cas.

Une intoxication protéinique peut également être invoquée : les déchets protéiniques, microbiens ou organiques, libérés au cours de la lutte des tissus contre les germes, accumulés tout au long d'une infection tenace, peuvent perturber le fonctionnement des centres neuro-végétatifs; il s'agirait d'un mécanisme comparable à celui qui, pour Donzelot et ses collaborateurs est à l'origine de la fièvre.

Enfin, **l'état d'épuisement organique** semble jouer un rôle important dans ce type d'asystolie. La possibilité d'épuisement des forces réactionnelles d'un organisme, suggérée de tout temps par l'observation clinique, mais d'interprétation obscure, s'est trouvée confirmée et expliquée par les travaux de Selye. L'infection oslérienne réalise un stress important; aussi, après plusieurs semaines, le « stade d'épuisement » peut-il être atteint. Doumer, Lorriaux et Bertin ont fait une relation entre l'état de l'oslérien asystolique dont la fin est à type de collapsus, et le tableau de Selye : le teint et l'asthénie donnent en particulier la note surrénale. Et nous pouvons penser qu'un certain nombre d'I.C. avec collapsus entre dans un tel cadre d'épuisement neuro-endocrinien. Tel est aussi l'avis de R. et R.C. Basile et Venturini qui prescrivent l'emploi des extraits cortico-surrénaux.

Point de vue anatomo-pathologique

On décrivait autrefois au niveau du myocarde des lésions toxiques spécifiques; mais actuellement, entre celles-ci et les lésions d'origine infectieuse, on ne fait plus de différence tranchée. Aussi avons-nous décrit au chapitre consacré à la myocar-

dite oslérienne des altérations pouvant relever de l'étiologie proprement infectieuse ou proprement toxique. Notons seulement que cette dernière produit peut-être plus de lésions fibrillaires que de lésions intersticielles, et en quelques cas, Saphir, Katz et Gore, parlent alors expressément « d'altérations toxiques ».

Au demeurant, plutôt qu'un facteur toxique vrai nous avons retenu, dans la genèse de ces asystolies, des processus s'exprimant surtout par un désordre fonctionnel (Buchbinder et Saphir); aussi beaucoup d'I.C. ostériennes dites « toxiques » ne présentent sans doute pas d'altération anatomique du myocarde.

Point de vue thérapeutique :

Nos possibilités d'action paraissent bien restreintes en face d'une telle asystolie installée, et c'est surtout dans sa prévention que se manifeste notre efficience : la précocité du traitement antibiotique est encore ici le seul moyen de prévenir l'intoxication ou l'effondrement organique.

Par ailleurs, outre les toniques généraux et cardio-vasculaires, les extraits hypophysaires et surrénaux ont peut-être ici leur indication : permettre à l'organisme de faire les frais de sa défense. R. Basile, R.C. Basile et Venturini recommandent ainsi l'emploi des extraits surrénaux; mais, en outre, c'est peut-être en favorisant la production de ces hormones qu'agit l'adrénaline dont ces auteurs font un heureux traitement des formes à hémoculture négative.

Conclusion :

Cette variété d'asystolie, la première admise, le fut pour expliquer les I.C. ostériennes dites « terminales » fréquemment constatées. Nous sommes enclins à penser qu'on a inclus dans ce cadre des faits relevant souvent d'une autre origine longtemps méconnue, inflammatoire ou mécanique.

III. — I.C. OSLERIENNE MECANIQUE

L'hydraulique cardiaque nécessite pour son bon fonctionnement un appareil valvulaire normal, laissant le passage au flux sanguin, mais s'opposant à son reflux. Or, ces deux fonctions peuvent être imparfaitement remplies au cours de l'évolution de lésions oslériennes en activité; le myocarde peut compenser ces déficiences, mais si la tâche est trop lourde, il défaille.

Ce type d'I.C. oslérienne a surtout été évoqué dans l'interprétation des asystolies survenant après la guérison du processus infectieux, et c'est bien dans ce cadre que son rôle est le plus grand; mais ce mécanisme peut encore être le fait de lésions infectieuses en activité, ou la conséquence de la thérapeutique. Si nous avons ainsi séparé ces asystolies de cause mécanique, c'est pour conserver à l'étude des I.C. de la maladie d'Osler un plan d'ensemble qui nous a paru répondre à des repères cliniques et susceptible de faciliter la compréhension de toutes les causes d'I.C. Nous nous y sommes résolus d'autant plus volontiers que, les I.C. para-oslériennes mises à part par leur genèse bien particulière, la présence ou l'absence d'un processus infectieux n'est pas indifférente tant s'en faut : les tonicardiaques et les antibiotiques ayant des possibilités bien différentes dans un cas et dans l'autre, nous le verrons; l'ambiance clinique est de plus bien dissemblable dans ces deux éventualités.

Ainsi limitée et comprise, l'I.C. oslérienne d'origine mécanique va nous offrir à considérer des éléments anatomo-pathologiques, cliniques et thérapeutiques.

Considérations anatomo-pathologiques

Deux types de lésions sont à envisager; les unes, classiques, les végétations; les autres, moins classiques mais plus

aisément génératrices d'asystolie : les lésions ulcéreuses. Leur siège présente également une importance considérable.

Les lésions proliférantes :

Elles ont fait l'objet de descriptions multiples qui soulignent le caractère exubérant des végétations endocardiques, d'aspect mûriforme, friables, et reposant souvent sur des valvules sclérosées, épaissies, ou œdémateuses; rarement isolées, ces grosses formations s'accompagnent en général de formations plus petites et dures; dans certains cas coexistent plusieurs végétations volumineuses. Les dimensions de ces lésions varient donc beaucoup : « les plus petites, nous dit Jouve, sont à peine visibles à jour frisant... d'autres atteignent les dimensions d'un pois, d'une bille, d'une noisette... dans un cas la masse était comparable à un œuf de pigeon ».

De telles lésions, développées sur le passage du courant sanguin sont susceptibles d'entraîner une fatigue, puis une défaillance myocardique, surtout si l'on considère qu'elles sont évolutives.

Les lésions ulcéreuses :

Dans un souci didactique louable, on a souvent opposé la présence d'ulcérations dans l'endocardite aiguë à son absence dans la maladie d'Osler; dans cette dernière, « le processus pathologique est néoformatif et non destructif » (Debré).

Cette affirmation ne saurait être maintenue car nombre d'auteurs ont, depuis Sautereau, décrit des ulcérations et des perforations dans l'endocardite maligne prolongée; Clawson en a même observé dans 26 % des cas. Jouve les rencontre également, quoique « moins fréquentes et moins importantes qu'au cours des endocardites à marche rapide ». Froment décrit un processus ulcéro-végétant. Donzelot et ses collaborateurs précisent : « Une cause d'I.C. est d'ordre valvulaire. A côté des lésions végétantes, on peut voir, en effet, chez ces malades, sur-

tout dans les cas d'atteinte des sigmoïdes aortiques, des mutilations importantes ».

Puisque des lésions aussi mutilantes existent, nul doute qu'elles puissent aboutir à une insuffisance myocardique, et ceci n'a point échappé à Djordjevic qui écrit : « Dans la maladie d'Osler, la destruction de l'appareil valvulaire est la plus marquante... ce sont les ulcérations, plus profondes sur les valvules semi-lunaires de l'aorte, qui favorisent l'apparition de l'I.C. ».

Le siège des lésions.

L'atteinte de l'orifice aortique s'accompagne plus volontiers d'asystolie que celle de l'orifice mitral, en particulier lorsque des ulcérations valvulaires existent à son niveau. Or, l'incidence de l'état toxique et de l'inflammation du myocarde est à peu près la même dans tous les cas : si les lésions aortiques sont plus souvent génératrices d'asystolie, c'est à des facteurs mécaniques qu'elles le doivent probablement. Ceci est d'ailleurs en accord avec l'importance accordée en pathologie cardio-vasculaire à l'intégrité du plancher aortique.

L'infection oslérienne lèse-t-elle habituellement l'orifice aortique ? La statistique la plus ancienne, celle d'Osler, portant sur 209 cas, rejoint par ses conclusions le récent rapport de Cates et Christie concernant 408 observations : l'atteinte aortique est notée dans 55 % des cas par le premier et dans 47 % par les seconds. Cependant, la prédominance mitrale fut aussi très défendue, en particulier par Debré, Libman et Thayer; au contraire, Sautereau, Starling, Marchal et Jaubert, Cornil et Jouve, soulignaient l'égale importance de l'atteinte aortique; cette dernière fut observée par Jouve 12 fois sur 16, dont 9 en association avec des lésions mitrales.

Ainsi donc, l'importance des lésions proliférantes et ulcéreuses intéressant fréquemment l'orifice aortique affirme le rôle des facteurs mécaniques valvulaires dans la genèse de certaines I.C., et ce d'autant plus que ces lésions sont évolutives.

Considérations cliniques

Il n'est pas dans notre propos de tracer un tableau de l'asystolie oslérienne mécanique qui ne se différencierait guère de celui de l'asystolie inflammatoire : dans les deux cas existe, en effet, un syndrome de défaillance myocardique et d'infection active. Observons seulement que, si des lésions irréversibles se sont installées avant l'emploi des antibiotiques, l'évolution précisera la distinction : le syndrome de défaillance circulatoire évoluera indépendamment du processus infectieux; au terme ultime, l'infection disparaîtra tandis que les lésions ostériennes laisseront leurs sequelles et leur conséquence : l'I.C. méta-oslérienne mécanique.

De plus, nous voudrions évoquer ici une forme spéciale individualisée par Camelin et ses collaborateurs : la « sigmoïdite infectieuse primitive et abactériémique », à hémocultures toujours négatives et à lésions strictement aortiques. Les auteurs soulignent son évolution constante vers une I.C. mortelle, malgré l'emploi d'antibiotiques agissant favorablement sur le syndrome infectieux : « le plus souvent, c'est vers l'asystolie parfois précoce qu'ont évolué nos malades » (Noger.. Camelin, Garnung, Vigneau, Forestier attribuent à une atteinte myocardique cette défaillance irréductible malgré la guérison possible de la septicémie, mais il est précisé par ailleurs que les tracés E.C.G. n'ont jamais exprimé cette lésion. Or, si nous nous rapportons aux protocoles d'autopsie de Camelin et Noger. nous constatons d'une part la présence de lésions inflammatoires parfois aiguës dans une minorité des cas, mais, d'autre part et de façon constante l'importance des lésions aortiques végétantes, calcifiées parfois, et dont certains fragments peuvent se détacher. Aussi nous demandons-nous si, à côté du processus myocardique, il ne faut pas invoquer ici la gêne mécanique qu'entraînent ces mutilations sigmoïdiennes, d'autant plus que Bouchut et Sautereau, qui avaient esquissé les traits de cette forme spéciale, décrivaient des lésions aortiques à tendance

ulcéreuse plus marquée. Noger ne pense-t-il pas à cette origine mécanique lorsqu'il écrit, dans sa thèse inspirée par Camelin : « Un traitement précoce devrait, en empêchant un développement trop important des végétations, permettre d'éviter les complications cardiaques ? ».

Considérations thérapeutiques :

Quel est l'effet des tonicardiaques sur ces asystolies oslériennes mécaniques ? On peut penser qu'ils sont susceptibles de compenser les lésions valvulaires quand le myocarde commence à fléchir; mais c'est oublier le climat infectieux dans lequel se joue le pronostic, c'est oublier aussi les remaniements des lésions évolutives compliquant à souhait la tâche du muscle. Ainsi s'explique le pessimisme qui résulte des expériences thérapeutiques.

Les antibiotiques, de leur côté, ne guériront pas toutes les mutilations, tant il est vrai que les mieux choisis d'entre eux ne peuvent rien sur certaines lésions, des perforations par exemple. Mais ces médicaments ont-ils quelques chances en présence de végétations ? On tend à le penser après la découverte, à l'autopsie d'anciens oslériens guéris, de cicatrices valvulaires en bon état anatomique et fonctionnel; d'autre part les antibiotiques, en guérissant l'infection, permettent aux to cardiaques d'agir dans les limites de leurs possibilités. Aussi pouvons-nous accorder un crédit certain aux antibiotiques associés aux tonicardiaques. Une réserve semble s'imposer cependant quant à l'action de ces antibiotiques, soit qu'en faisant « fondre » la végétation ils conduisent à une ulcération thérapeutique, soit que la cicatrice altère par elle-même le jeu valvulaire; ces deux circonstances nous amènent à l'asystolie para-oslérienne ou méta-oslérienne.

Mais le résultat le plus assuré doit être attendu d'un traitement véritablement prophylactique : empêchant le développement de lésions valvulaires assez importantes pour entraîner

une fatigue myocardique. Cette conclusion rejoint celles formulées après étude des I.C. oslériennes inflammatoire et « toxique », et nous conduit ainsi à envisager un chapitre concernant le traitement de toutes les asystolies oslériennes.

IV. — NOTIONS THERAPEUTIQUES GENERALES

Nous n'avons pas la prétention d'envisager ici le traitement complet de l'oslérien en état d'insuffisance cardiaque ; nous essaierons simplement, en fonction des conclusions tirées des chapitres précédents, de donner une réponse aux principales questions qui se posent en présence d'un tel malade.

Faut-il traiter par les antibiotiques une asystolie oslérienne fébrile ?

La pénicilline ayant été accusée d'aggraver ou de créer des I.C., deux opinions se sont affrontées. Sedallian, Monnet, et leurs collaborateurs expriment une opinion assez répandue en France lorsqu'ils écrivent : « Nous avons appris à ce point à les redouter (les antibiotiques) que nous oserions suggérer en cas d'asystolie par elle-même menaçante d'attendre avant un traitement que les phénomènes d'I.C. se soient partie amendés sous l'influence du traitement habituel. » Par contre, Hunter, émettant un avis dont le crédit paraît plus grand aux Etats-Unis, conseille : « Si l'état clinique est précaire par l'atteinte des valvules aortiques, le développement d'une I.C., le traitement doit être commencé sans délai ».

En l'absence de faits prouvant la possibilité d'une amélioration de l'asystolie par les antibiotiques, la première attitude paraissait la plus prudente puisque ces médicaments pensait-on, ne pouvaient que hâter en certains cas un décès considéré comme à peu près fatal. Mais nous avons rapporté des guérisons de tels malades par les antibiotiques ; aussi pouvons-nous envisager le problème différemment : d'une part, l'emploi des agents anti-infectieux nous offre une possibilité de guérison avec un risque d'éventuelle aggravation ; d'autre part, l'abstention

conduit à une échéance mortelle. Dans ces conditions, **nous optons pour l'emploi des antibiotiques** dont on réduira les risques : d'abord en choisissant les moins « réactogènes » d'entre eux, et la streptomycine offre à cet égard un intérêt certain. (Nous ne considérons ici que les réactions viscérales et surtout cardio-vasculaires, dont la streptomycine nous paraît dépourvue, sachant qu'elle peut entraîner des troubles importants concernant d'autres appareils), en prenant en outre des précautions que nous préciserons au chapitre des I.C. para-oslériennes. Cette conduite sera d'autant plus déterminée que nous soupçonnerons mieux une origine inflammatoire à cette asystolie oslérienne.

Quelle est l'action des tonicardiaques dans les asystolies oslériennes fébriles ?

La plupart des auteurs ont insisté sur la résistance de ces asystolies aux tonicardiaques. Les notions pathogéniques précédentes laissaient prévoir un tel résultat : seule, une origine mécanique permettait d'entrevoir une possibilité de guérison, mais ici la constante évolutivité des lésions et le climat infectieux réduisent considérablement cette chance. Aussi pensons-nous que la digitale et l'ouabaïne ne doivent que seconder les antibiotiques; ceux-ci pourront d'ailleurs laisser à ceux-là une action propre comme l'ont montré nos observations : le rôle des tonicardiaques nous paraît donc **heureusement complémentaire** dans de nombreux cas.

Prévention des asystolies oslériennes.

Elle peut être réalisée par un traitement antibiotique précoce; nos conclusions furent les mêmes qu'il s'agisse d'asystolie inflammatoire, mécanique ou d'épuisement : le traitement peut prévenir les atteintes myocardiques, les lésions valvulaires, ou la défaillance organique, dont la réversibilité n'est pas assurée par la suite.

Le **diagnostic précoce** indispensable est envisagé différemment selon les Ecoles. Pour Friedberg, un tableau comportant : souffle cardiaque et fièvre, ou bien I.C. avec lésion valvulaire et fièvre, s'il reste inexpliqué et persistant plus d'une semaine doit faire évoquer le diagnostic de maladie d'Osler et entraîner alors la mise en jeu des antibiotiques. Donzelot, Kaufmann et Escalle sont plus exigeants : « Outre la cardiopathie et la fièvre, l'endocardite infectieuse comporte toujours un troisième symptôme ». Pour notre part, nous pensons qu'en présence de l'un des tableaux précédents, quel que soit le nombre de signes, l'essentiel est d'éliminer soigneusement toute autre hypothèse; si, au bout de quelques jours, aucun autre diagnostic ne peut être retenu, il faut tenter un essai thérapeutique.

Doit-on attendre le résultat des hémocultures ?

Après avoir pratiqué 5 ou 6 ensemencements, on peut, pensons-nous, commencer un traitement en l'absence de résultats; d'abord parce que les formes à hémoculture négative ont un tropisme viscéral marqué et nécessitent plus encore un traitement rapide; ensuite parce que, malgré leur grande utilité, nos tests de sensibilité, d'ordre bactériostatique, peuvent faillir; seuls les tests bactéricides nous apportent une certitude : le bactériostatisme nécessite, en effet, pour être efficace, un apport suffisant de polynucléaires chargés de tuer les germes immobiles; or cet apport ne se fait pas toujours dans des valvules mal irriguées (Hunter).

Comment agir le plus efficacement en l'absence de résultats de laboratoire ?

L'association pénicilline-streptomycine paraît douée du plus grand champ d'efficience et d'une vive synergie d'action : les résultats cliniques obtenus par M. le Professeur Broustet rejoignent à ce propos les travaux expérimentaux de Hunter et de ses collaborateurs. C'est cette association qui donne le plus

de chances de supprimer une infection de cause inconnue et de stériliser ses éventuelles localisations, en particulier myocardiques.

Soulignons ici l'intérêt des études portant sur les associations d'antibiotiques ; toutes ne sont pas souhaitables et il faut éviter l'emploi simultané d'un bactériostatique et d'un bactéricide : le premier empêchant la division des germes qui est précisément la condition d'action du second.

INSUFFISANCE CARDIAQUE META-OSLERIENNE

Lorsque la pénicilline eut prouvé son efficacité dans la maladie d'Osler, des réserves furent faites de tous côtés quant à la validité lointaine de la guérison : une I.C. progressive assombrissait très fréquemment le pronostic ultérieur. Le moment de son apparition la fit attribuer à des séquelles, et l'accent fut bientôt mis sur la sévérité de son évolution : Djordjevic lui attribue 91 % des décès survenus après la guérison de l'infection; nous insisterons cependant sur le fait que la thérapeutique tonicardiaque aboutit quelquefois à des succès.

Ce type d'insuffisance cardiaque ayant fait l'objet de bien des études plus importantes que la nôtre, nous nous bornerons à en rappeler les principaux caractères et à préciser certains autres de façon à justifier la place assignée à ces asystolies méta-oslériennes dans notre travail.

Considérations cliniques :

Le syndrome clinique en lui-même ne présente aucune caractéristique bien particulière, mais il s'installe dans des circonstances très suggestives : un malade oslérien est considéré comme guéri, aussi l'a-t-on renvoyé chez lui; puis, après quelques semaines, quelques mois, plus d'un an même, des signes d'I.C. apparaissent; si ce début coïncide quelquefois avec la reprise de l'activité, bien plus souvent il en est indépendant, que le sujet l'ait reprise depuis longtemps ou qu'il soit encore au repos; généralement discrets, ces premiers signes peuvent être en quelques cas des crises de dyspnée paroxystique nocturne, mais de toute façon l'évolution va se faire progressive-

ment vers l'asystolie complète et la mort en quelques mois; les tonicardiaques prolongent parfois cette évolution avant de perdre toute efficacité, et ils peuvent même mais rarement amener la guérison.

Quelques remarques préciseront les caractères de ces asystolies :

1° **Il faut que le processus infectieux ait complètement disparu** pour qu'on puisse parler d'I.C. méta-oslérienne : les signes cliniques et biologiques doivent être normaux. Ce point de repère est important; son absence nous rejette en effet dans le cadre des asystolies oslériennes.

2° **Différencier ces asystolies des I.C. para-oslériennes** n'est pas toujours facile lorsque l'I.C. secondaire apparaît peu de temps après la fin du traitement. Dans la plupart des cas on arrive pourtant à se faire une opinion valable basée plus sur une impression clinique que sur des phénomènes objectifs. L'importance en est d'ailleurs réduite car les tonicardiaques sont encore le seul recours.

3° **A quel moment débute l'I.C. méta-oslérienne ?** Quelques semaines à peine après la guérison et jusqu'à 1 ou 2 ans plus tard : des asystolies ayant débuté à des dates aussi éloignées ont subi une vérification nécropsique qui en a montré la nature séquelle de maladie d'Osler; mais pour Donzelot et son école, le risque serait surtout à courir dans les trois premiers mois. En l'absence de vérification anatomique, il nous paraît sage, selon l'opinion de M. le Professeur Broustet, de ne tenir compte que des I.C. ayant débuté dans l'année qui suit l'obtention de l'apyrexie; nous éliminerons ainsi en grande partie les asystolies-conséquences de la lésion initiale pré-oslérienne.

4° **Quelle est la fréquence des I.C. méta-oslériennes ?** On a rarement basé des statistiques sur la présence ou l'absence du syndrome infectieux, aussi est-il difficile de se faire une opinion. Avec 35 mois de recul, Pillsbury et Fiese voient évoluer une I.C. plus ou moins grave dans 30 % des cas « guéris »; de leur côté, Cates et Christie, étudiant des cas guéris depuis 6

mois, constatent l'installation d'une asystolie, mortelle celle-là, dans 4 % des cas; or, les 6 premiers mois paient pour le moins un tribut aussi lourd... Aussi, si l'on s'en tient à la première année, les chiffres de 10 à 20 % fournis par M. le Professeur Broustet semblent bien correspondre à la réalité.

Mécanismes pathogéniques :

Nous devons en envisager plusieurs qui se partagent les responsabilités et qui peuvent s'associer. Une importance prépondérante revient toutefois aux séquelles valvulaires et myocardiques.

I. — **Sequelles valvulaires.**

Pour nous convaincre de leur réalité et de leur importance, il nous suffit de lire les nombreuses observations rapportées dans tous les pays, où les valves déchiquetées, sigmoïdes aortiques le plus souvent, présentent un aspect lamentable. Mattei, Audier, et Tristani ont rapporté un de ces cas, où l'I.C. avait débuté après 14 mois de guérison. Levrat, Despierre, et Devic, à l'autopsie d'un sujet dont le myocarde avait défailli plus d'un an après la sortie de l'hôpital, trouvent au niveau de l'orifice aortique « une véritable dislocation de l'appareil valvulaire » où « il n'existait réellement plus de soupape aortique. L'orifice aortique n'était qu'un tube où pouvait librement se déplacer la colonne liquide dans un sens comme dans l'autre »; ces auteurs concluent : « Le facteur mécanique suffit à expliquer à lui seul l'asystolie. » Froment, Pillsbury et Fiese, Jawets observent aussi des mutilations susceptibles d'entraîner l'asystolie « par le simple jeu des perturbations hémodynamiques qu'ils commandent » (Froment). Cates et Christie décrivent, associées aux lésions aortiques, des lésions mitrales destructives; de plus ces mêmes auteurs, autopsiant 53 sujets morts en I.C. trouvent dans 26 % des cas des lésions valvulaires suffisantes pour expliquer le décès.

Bien d'autres observations attestent le rôle fâcheux des

lésions valvulaires. Notons ici que l'inverse, c'est-à-dire l'amélioration d'une lésion valvulaire antérieure à la maladie d'Osler, pour exceptionnelle qu'elle soit, a cependant été signalée dans deux cas par Matthew : L'ulcération cicatricielle fut très favorable dans deux rétrécissements pulmonaires.

II. — **Sequelles myocardiques :**

Nous connaissons les importantes lésions myocardiques et vasculaires en cause dans les I.C. oslériennes inflammatoires : leur cicatrisation ne saurait se faire en certains cas sans altérer le muscle qui en est le siège. Cette origine a été reconnue à des I.C. méta-oslériennes (Jawetz, Tapie et ses collègues), et Froment a fait des « séquelle mutilantes d'un processus myocardique oslérien » la cause d'I.C. secondaires apyrétiques. Des anomalies électriques de type infarctoïde témoignent par ailleurs de cette étiologie.

Nul doute qu'une étude histologique plus fréquente permette de reconnaître plus souvent cette cause d'asystolie méta-oslérienne ; telle est bien l'opinion de Fiese pour qui la guérison fait supporter secondairement au sujet « l'insuffisance d'un myocarde toujours endommagé ».

III. — **Autres facteurs pathogéniques :**

1° **Désadaptation fonctionnelle :**

L'organisme convalescent voit s'accroître ses besoins circulatoires ; or il ne dispose que d'un myocarde lésé : celui-ci pourra défaillir devant ce surcroît de labeur. Donzelot, Kaufmann, et Escalle ont fait appel les premiers à ce mécanisme, invoqué également par Pierron ; mais d'autres auteurs, dont Sedallian, Monnet, Vialtel et Maral pensent qu'il n'intervient qu'au moment d'une reprise d'activité véritable, lors du lever du malade. Nous nous rallierons volontiers à cette opinion pour expliquer certains cas, non sans souligner toutefois que ce facteur n'a qu'un rôle

déclenchant lorsqu'il s'ajoute à d'autres causes essentielles, myocardiques ou valvulaires.

2° **Lésions inflammatoires sans syndrome infectieux :**

Les observations rapportées à ce propos montrent que cette hypothèse est bien fondée parfois, mais aussi que le processus en cause n'est pas univoque, ce qui explique certaines confusions.

a) **Le processus oslérien persistant :**

C'est en réalité le seul assuré actuellement : les auteurs européens et anglo-saxons reconnaissent en effet que des lésions valvulaires plus ou moins cicatrisées, des foyers d'infarctus en cours de fibrose peuvent recéler des germes actifs, expliquant pour une part les asystolies qui ont amené ces malades sur une table d'autopsie. Froment souligne que « malgré l'apyrexie et la sédimentation sanguine normale peuvent couver certains phénomènes inflammatoires appelés ensuite à se caractériser et à être influencés éventuellement par la reprise des antibiotiques ». Cates et Christie ont chiffré leurs conclusions, en recherchant les germes viables dans les valvules de sujets morts après guérison de leur infection : ils en ont trouvé 5 fois sur 32 au cours des 6 premiers mois d'apyrexie, et 5 fois sur 7 après ce délai.

Ceci nous amène à admettre l'existence d'infection oslérienne cardiaque latente, et à soupçonner leur rôle dans la production de certaines I.C.

b) **Le processus rhumastimal concomitant :**

Le ténébreux problème des rapports entre les maladies d'Osler et de Bouillaud se pose ici comme il s'est posé pour les I.C. oslériennes. Quelle que soit la pathogénie invoquée, on peut penser que la maladie rhumatismale qui a précédé la greffe infectieuse ou qui peut-être a évolué avec elle, peut, après disparition de l'infection, devenir évolutive pour son propre compte

ou encore faire supporter au myocarde les conséquences de ses propres séquelles.

S'agit-il d'un rhumatisme évolutif ? Le syndrome infectieux le différencie d'une I.C. méta-oslérienne et ramène la discussion autour d'une infection oslérienne reviviscente. S'agit-il d'une asystolie consécutive à des lésions antérieures ? Nous pensons les éliminer en grande partie en ne tenant pour méta-oslériennes en l'absence de documents anatomiques, que les asystolies ayant débuté dans l'année qui suit la guérison. Si l'on s'en tient à ce cadre, le rôle de la maladie de Bouillaud nous apparaît bien réduit.

c) **Un processus réactionnel ou allergique :**

« L'hypothèse de phénomènes réactionnels continuant à évoluer alors que les microorganismes sont tués par le traitement stérilisant, mérite d'être retenue et nous semble susceptible d'orienter les nouvelles recherches » : telle est l'intéressante et prudente conclusion de Della Santa Mach, et Rutishauser, résultant de l'étude de 2 cas de maladie d'Osler à hémoculture positive où la guérison est immédiatement suivie d'une asystolie mortelle en 1 mois $\frac{1}{2}$ et 2 mois $\frac{1}{2}$ malgré les tonicardiaques ; les tracés électriques ont traduit la souffrance du myocarde : l'autopsie a révélé des valvules aortiques perforées et l'existence à leur niveau d'une thrombo-endocardite nécrosante, amicrobienne, encore évolutive ; en outre, le myocarde présente des zones d'œdème et de nécrose. Mach rapporte ensuite une observation comparable où l'asystolie a commencé après 4 mois d'apyrexie ; il s'associe aux conclusions des auteurs précédents et conclut : « Il me suffira de prononcer les mots d'antigène et d'allergie pour faire taire toute objection de principe. »

Que faut-il penser de l'opinion émise par l'Ecole de Genève ? Faisons d'abord quelques réserves : d'une part, les lésions valvulaires aortiques et l'atteinte du myocarde peuvent jouer leur rôle dans la genèse de ces asystolies ; d'autre part leur rapidité d'apparition après la fin du traitement permet d'envisager

peut-être une cause para-oslérienne associée, mais le cas de Mach échappe à cette remarque. La comparaison avec les autres travaux n'est pas très fructueuse : si certains auteurs notent bien des lésions inflammatoires, ils n'en précisent pas le caractère amicrobien; Pillsbury et Fiese se sont cependant posés la question d'une réponse de nature « hypersensitive » ou « allergique », mais ils l'écartent un peu en fonction précisément de leurs constatations anatomiques. Force nous est donc de rester sur le terrain de l'hypothèse, et d'attendre de travaux ultérieurs sa confirmation ou son infirmation.

Eléments Thérapeutiques

La progressivité des asystolies méta-oslériennes, leur résistance à la thérapeutique sont d'observation commune et grèvent lourdement le pronostic des endocardites malignes prolongées. L'expérience de l'Ecole bordelaise confirme ce pessimisme, avec cependant une réserve déjà faite par Froment : il est des cas où la régression peut être obtenue; si l'argument statistique quantitatif ne plaide guère en sa faveur, sa valeur qualitative est d'importance : le pessimisme exclusif pouvait conduire à une thérapeutique négligée; cette part d'optimisme implique la mise en jeu d'un traitement rigoureux.

L'évolution observée chez certains malades fonde cette attitude. L'un d'eux, dont Froment nous rapporte l'histoire, avait installé un mois après l'obtention de l'apyrexie, un tableau grave d'I.C.; un traitement énergique amène une régression des signes asystoliques, et ce malade « va bien depuis plus de deux ans, sans même être astreint au traitement digitalique depuis plus d'un an ». Très comparable est l'observation d'une malade de M. le Professeur Broustet qui greffa une infection sur une sténose mitrale, guérit, et trois mois plus tard présenta des signes progressifs d'asystolie sévère; quelques cures digitaliques ont si bien réduit ce déséquilibre que cette personne mène depuis plus d'un an et demi une activité appréciable sans avoir besoin de digitale.

Comment tenter d'expliquer ces I.C. méta-oslériennes curables ?

Elles paraissent être la conséquence de lésions valvulaires ou myocardiques qui obligent le muscle à s'adapter progressivement à un effort plus rude; c'est une défaillance au cours de cette adaptation que manifesteraient les signes d'I.C., et on comprend que les tonicardiaques aident le myocarde à la surmonter, à rétablir l'équilibre, jusqu'à ce que l'adaptation soit suffisante pour assurer à elle seule un régime circulatoire normal.

Quelle est donc la conduite à tenir ?

Nous savons le caractère de gravité du pronostic, aussi faut-il jouer d'abord l'unique chance que nous offre le mécanisme dont nous avons parlé, et pour cela appliquer un traitement tonicardiaque énergique et rigoureux. Mais cette thérapeutique échoue souvent : en général parce que les lésions sont trop importantes, parfois peut-être parce qu'il existe un facteur d'inflammation latente; aussi doit-on préconiser les cures antibiotiques complémentaires contre tout facteur oslérien reconnu possible; le salicylate ou le traitement hormonal auraient-ils quelque action sur d'éventuelles lésions rhumastimales ou allergiques ? Seule l'expérience pourrait le dire.

Ces diverses thérapeutiques d'appoint apporteront peut-être quelques heureux résultats, mais il apparaît déjà que les tonicardiaques constituent en fait le recours le plus solide pour arracher à leur progressivité fatale quelques I.C. méta-oslériennes.

INSUFFISANCE CARDIAQUE PARA-OSLERIENNE THERAPEUTIQUE

En marge des insuffisances cardiaques dues à l'activité d'une infection, et de celles provoquées par les séquelles ou les conséquences de cette infection, il existe des asystolies causées par le traitement anti-infectieux (I.C. para-oslériennes thérapeutiques). Ces méfaits furent mis à la charge des antibiotiques, et surtout de la Pénicilline, par de très nombreux auteurs, tant en France qu'à l'étranger (Pannesco et ses collaborateurs, Martin; Sedallian et Monnet; Muller et Marandon; Donzelot, Kaufmann et Escalle; Froment; Doumer, Lorriaux, Bertin; Mattei; Broustet; Whipple; Hunter; Cates et Christie); aussi a-t-on bientôt dit : La Pénicilline favorise l'I.C. Cette formule est vraie, mais elle mérite plus de précision : **La Pénicilline provoque parfois, démasque d'autres fois l'I.C.** Lorsque l'antibiotique guérit le malade de son infection, il laisse aux séquelles le loisir de se manifester : il démasque l'I.C. méta-oslérienne; par contre, lorsque le médicament est en lui-même un facteur de déséquilibre circulatoire, il provoque une I.C. para-oslérienne. C'est dire que ce chapitre ne doit intéresser que ce deuxième ordre de faits.

Peut-on soupçonner cliniquement la nature para-oslérienne d'une I.C. ?

Schématiquement, l'I.C. oslérienne préexiste au traitement et évolue avec les signes infectieux, l'I.C. méta-oslérienne survient après guérison de ces signes et après le traitement, et enfin l'I.C. para-oslérienne s'installe parallèlement à la mise en jeu

des antibiotiques; ainsi en est-il dans les cas typiques, mais ce tableau peut être altéré ou l'origine mixte. Cependant, l'apparition d'une hyposystolie, ou son aggravation consécutive à la thérapeutique, l'allure clinique générale soudain modifiée, l'éventualite d'un choc, l'apparition de phénomènes allergiques, l'accentuation rapide des symptômes permettent le plus souvent de suspecter l'origine des phénomèmes observés. Ces éléments seront rappelés au cours de l'étude des mécanismes pathogéniques.

Peut-on affirmer la nature para-oslérienne thérapeutique d'une I.C. ?

Ici encore ce sont les notions pathogéniques qui guideront notre réponse : a) Si un facteur allergique est èn cause, certaines réactions biologiques apporteront des éléments de certitude; b) Si un facteur de lyse microbienne est intervenu, des études expémentales pourront le confirmer; c) S'il s'est agi de l'apparition de lésions valvulaires ou de désadaptation fonctionnelle, l'appréciation clinique sera le plus souvent seule à les soupçonner; d) Enfin, certains cas, apparemment rares, de troubles hydro-électrolytiques d'apport pourraient recevoir confirmation du labotoire. Mais dans tous les cas, l'arrêt du traitement en cause entraînera une amélioration ou une stabilisation des troubles observés.

Mécanismes pathogéniques

Plusieurs mécanismes doivent être retenus, mais il nous faut éliminer d'abord une action toxique directe.

A. — **Les antibiotiques n'ont pas d'action toxique directe sur le myocarde.**

La question se devait d'être soulevée en face de certaines asystolies apparemment déclenchées par le traitement; elle le fut en 1946 par Donzelot, Kaufmann et Escalle : « Les hautes doses de Pénicilline ont-elles un effet nocif sur le myocarde ? »

et plus loin les auteurs semblaient exclure cette hypothèse. Cependant, plus récemment, Montouchet faisait encore allusion à « un effet dépresseur du myocarde ».

Certaines observations nous semblent réfuter cette action directe. Rappelons d'abord le cas d'une malade de Muller, Duval et Marandon qui reçut 819.850.000 unités de Pénicilline : non seulement elle ne manifesta aucun signe nouveau d'asystolie, mais encore elle vit régresser en fin de traitement des signes de stase qui avaient persisté jusque là; son E.C.G. était normal après un mois d'apyrexie. Par ailleurs, Muller, de Freminville et Gaillard ont atteint sans souffrance cardiaque la dose de 903.500.000 unités. A notre connaissance la dose record fut employée par Whipple qui injecta 3 milliards 856 millions d'unités : Sa malade, suivie pendant un an, « fut apte à remplir ses devoirs de maîtresse de maison... et garde une fonction myocardique normale »; l'auteur conclut que des doses terribles (« tremendous doses ») peuvent être données sans danger et que « des doses plus importantes que celles employées » peuvent être bien tolérées. De son côté, Morginson, qui a bien étudié les réactions à la Pénicillothérapie, élimine également tout facteur toxique direct.

Quant aux autres antibiotiques, leur emploi à doses massives dans certaines maladies infectieuses dont ils sont les remèdes spécifiques permet d'affirmer la parfaite tolérance du myocarde à leur égard.

B. — **Lésions valvulaires thérapeutiques.**

Sous l'action des antibiotiques, les lésions valvulaires proliférantes se résorbent, mais ce processus de guérison peut être dévié, créant alors des troubles de l'hydraulique circulatoire que le myocarde ne peut pas toujours compenser: soit que la valve portant une grosse végétation « fonde » avec elle (Pr Broustet), soit qu'une perforation se produise à la base d'une végétation de moindre volume, soit qu'une calcification s'installe et gêne le jeu valvulaire (Sedallian, Monnet, Vialtel,

Maral), soit enfin que ces valvules subissent une « distorsion » cicatricielle, une grave mutilation (Fiese, Rosenblat, Lœwe, Blomfield).

Un lot important d'I.C. para-oslériennes paraît relever de cette étiologie : bien des autopsies de sujets décédés longtemps après la guérison de leur greffe infectieuse ont montré des valvules cicatrisées certes, mais aussi rétractées, calcifiées et loin de remplir parfaitement leur rôle.

C. — **Pénicilline, allergie et lésions myocardiques.**

1° **La Pénicilline a des propriétés allergènes.**

Cliniquement ce rôle fut suspecté de façon précoce tant en France qu'à l'étranger devant l'allure de certaines réactions, la coexistence de signes tels qu'urticaire, asthme, œdème de Quincke, arthrites aiguës, « maladie sérique » (de Gennes, Bricaire, Laroche, Nelhil; Courty et Biscaye; Morginson; Watson; Waldbott) — Morginson, qui étudia bien ces troubles, distingue les réactions immédiates de sujets sensibilisés antérieurement, ou ayant des manifestations allergiques à d'autres substances, ou présentant une sensibilité naturelle, et les réactions retardées de sujets ayant eu des applications répétées; certaines de ces réactions peuvent entraîner la mort. Au point de vue biologique des intra-dermo réactions, des tests de Prausnitz-Kustner ou de Schultz-Dale ont confirmé ce rôle allergène (Feinberg; Lamb; Mac Closky et Smith); Loiseleur, Mlle Lévy et Sureau ont même décelé des anticorps dans le sang d'animaux en expérience. Enfin Giraud, Cazal et Loubatières nous content l'histoire d'une malade qui, au cours d'un traitement pénicillinique pour maladie d'Osler, présente de la température, des aphasies, des phénomènes angoreux, une atteinte articulaire aiguë, des collapsus répétés, puis un état général extrêmement grave; en désespoir de cause, on la laisse partir chez elle où on interrompt le traitement... et très rapidement le tableau s'améliore, la malade se rétablit. Là encore, les au-

teurs invoquent des phénomènes allergiques pour interpréter ces faits.

2° **L'allergie peut créer des manifestations cardio-vasculaires.**

Laubry et Soulié admettent à l'origine de certaines lésions coronariennes des troubles allergiques. Par ailleurs on a rapporté des cas d'oblitération artérielle au cours d'un eczéma allergique (Dubourg et Broustet), des cas d'infarctus et de « myocardites aiguës » avec troubles électriques typiques, avec dissociation auriculo-ventriculaire, qui ont régressé quand on a interrompu la médication déclenchante : sérum, cinchophène, sulfamides (Lyon; Mathieu et Hadot; Lilienfield, Hochstein et Weiss, Foster et Layman en 1952). Des crises de tachycardie paroxystique ont aussi fait leurs preuves allergiques (Mussio-Fournier; Vastesaeger, Merlen, Hustin; Pasteur Valéry-Radot). Expérimentalement des troubles myocardiques ont pu être provoqués chez des animaux sensibilisés (Auer et Robinson; Criep; Grégory et Rich; Mac Neal; Jaffe et Holz; Magojiro-Maekawa). Enfin un élément thérapeutique est fourni par Sterne : les anti-histaminiques ont rapidement guéri 3 cas d'asystolie d'allure banale, ayant résisté des semaines aux tonicardiaques, le cœur étant cependant resté à peu près normal aux explorations cliniques et biologiques. Dans ces cas coexistaient d'autres manifestations allergiques.

Les lésions inflammatoires allergiques peuvent-elles expliquer de tels désordres cardiaques ? Certainement si l'on considère que le myocarde peut être le siège de tuméfaction trouble du conjonctif, que les parois de ses vaisseaux subissent une altération analogue qui entraîne ischémie et thrombose; ces lésions peuvent être suivies, le troisième jour, de nécrose et de cicatrisation secondaire. Le trouble essentiel et le plus constant est donc le trouble circulatoire avec toutes ses conséquences (Pasteur Valery-Radot; Gauthier-Villars).

3° **La Pénicilline peut donc créer des troubles cardio-vasculaires d'origine allergique.**

Cette proposition résulte des faits que nous avons précédemment rapportés. Ainsi s'explique-t-on que la Pénicilline ait créé en même temps des réactions cutanées, articulaires et myocardiques (infarctus postérieur, type Q_3 T_3) comme dans les cas de Grandjean. Ainsi interprète-t-on mieux ces I.C. déclenchées ou aggravées par la thérapeutique qui sont le sujet de notre étude et que tant d'auteurs ont remarquées; l'allergie rend compte sans doute d'une partie de ces I.C. para-oslériennes.

D. — **Endo-intoxication par la lyse microbienne** (1).

Si les germes le plus souvent en cause n'ont pas d'exotoxines susceptibles d'expliquer une véritable intoxication oslérienne, leurs corps microbiens renferment, puisqu'ils sont pathogènes, des antigènes 0 protéiniques ou protéino-glucido-polypeptidiques (Boivin, Gastinel) : donc une lyse des germes par les antibiotiques libère ces antigènes qui ont toutes les propriétés des endotoxines; ainsi se produit une intoxication dont les manifestations sont, si le tableau est aigu, celles d'un collapsus, mais si l'allure est moins brutale divers organes, et le myocarde en particulier, peuvent aussi exprimer leur souffrance.

Une intéressante observation de Froment, Monnet et Traeger apporte confirmation de ces hypothèses. Une endocardite infectieuse à entérocoques est traitée par la Chloromycétine dont on emploie, en une demi-heure, une dose de charge de 4 gr.; huit heures plus tard, le malade présente un état de choc sévère, son équilibre circulatoire est perturbé, un collapsus s'installe, et la mort survient. L'autopsie ne montre aucun infarctus viscéral. Une étude expérimentale chez le cobaye est alors faite par Reilly à partir du germe isolé dans le sang peu de temps avant le traitement : l'entérocoque est injecté dans un ganglion mésentérique; par la suite on fait absorber à l'animal

(1) Nous tenons à remercier ici M. le Professeur agrégé Moustardier qui nous a aimablement conseillé pour la rédaction de ce paragraphe.

une quantité de Chloromycétine correspondant à une dose de 4 gr. chez l'homme; le cobaye meurt rapidement porteur de lésions imputables à une endotoxine libérée.

Ainsi se recommande la prudence dans l'attaque de la maladie d'Osler, surtout dans les formes septicémiques qui offrent à l'arme thérapeutique de nombreux germes sans retranchement tissulaire.

E. — **Autres facteurs pathologiques.**

a) **Désadaptation fonctionnelle :**

« Lorsque l'état général est très précaire ,la Pénicilline peut en effet entraîner une amélioration générale assez rapide, à laquelle le cœur ne s'adapte pas; il en résulte des troubles vaso-moteurs aigus dans le territoire coronarien. » Donzelot et ses collaborateurs expliquent ainsi certains troubles cardiaques contemporains du traitement. Ce processus nous semble expliquer difficilement à lui seul de véritables asystolies, mais il peut jouer un rôle complémentaire quand d'autres causes sont aussi en jeu.

b) **Surcharge hydrique et électrolytique d'apport.**

Ces facteurs, rappelés par Morginson, Whipple, Montouchet, n'interviennent, semble-t-il, que dans des cas particuliers. Ainsi la surcharge hydrique est le fait des longues perfusions intra-veineuses au cours desquelles la masse sanguine reçoit un apport excessif. L'excès de sodium peut se voir dans les perfusions de sérum physiologique, mais aussi dans l'utilisation massive d'un sel sodique de Pénicilline; ainsi peuvent naître des troubles hydriques consécutifs ou des troubles du fonctionnement myocardique. Enfin c'est l'emploi de sel potassique de Pénicilline qui peut entraîner les troubles du métabolisme du potassium et ses conséquences sur la contraction du muscle cardiaque (certaines Pénicillines G potassiques contiennent 5 gr. 28 de potassium pour 80.000.000 d'unités).

c) **Modification du terrain par l'antibiotique (Froment).**

Rappelant l'opinion de Debré et Lamy, selon laquelle rhumatisme évolutif et maladie d'Osler différeraient surtout par le degré de sensibilité de l'organisme, Froment se demande « si la Pénicilline, en s'opposant au bourgeonnement ulcéro-végétant localisé, ne changerait pas précisément la réactivité de l'organisme, ne faciliterait pas par cela même l'évolution inflammatoire diffusante, surtout myocardique, de type rhumatismal ». Nous conclurons avec l'auteur lyonnais que « la question est du moins posée », mais la réponse ne sera connue que lorsque seront précisés les rapports entre les maladies d'Osler et de Bouillaud.

Notions thérapeutiques générales

Il résulte de l'étude pathogénique précédente que les mécanismes que nous pourrons prévenir avec quelque efficacité sont surtout la lyse microbienne et les réactions allergiques, et très accessoirement la surcharge hydro-électrolytique et la désadaptation fonctionnelle. Soulignons aussi que la **précocité du traitement** préviendra le développement des végétations, donc leur « fonte » mutilante au cours du traitement.

Précautions à prendre avant le traitement.

La première de ces précautions sera la recherche d'antécédents allergiques divers, d'antécédents coronariens, ou même pour certains (Ben A. Newman) simplement dermatologiques (Morginson, Johnson) ; en présence de tels éléments, on pourra tester la sensibilité à la pénicilline par cuti ou intra-dermoréaction : en cas de positivité, on évitera l'emploi de la pénicilline dans la mesure du possible, sinon le traitement sera conduit avec une extrême prudence en essayant de désensibiliser le sujet (10.000 unités « per os », quatre à huit fois par jour pendant dix jours, ou bien commencer les injections par des doses minimes).

L'imprégnation du malade par des antihistaminiques et par la vitamine P paraît être la précaution essentielle si l'on

transpose ici les conclusions de Joulia, Pautrizel et Texier, concernant le traitement des syphilitiques. Le rôle des antihistaminiques est bien connu maintenant; quant à la vitamine P, elle s'oppose « in vitro » à la contraction anaphylactique d'un fragment d'intestin de lapin (Pautrizel).

Conduite thérapeutique prudente.

a) Les doses de charge ne sont plus guère utilisées en thérapeutique antibiotique pour éviter les accidents de lyse microbienne; mais en outre, on peut recommander une posologie progressive lorsqu'on emploie un agent bactéricide puissant dans une forme septicémique.

b) Lorsqu'on a le choix entre plusieurs antibiotiques, on doit utiliser le moins « réactogène » d'entre eux, et à cet égard, M. le Professeur Broustet a souligné l'intérêt que présente la streptomycine (en matière de réactivité cardio-vasculaire, rappelons-le).

c) On évitera les doses extraordinairement massives dont nous avons vu les conséquences possibles sur l'équilibre hydro-électrolytique.

d) En cas d'incident, il sera bon de cesser la thérapeutique afin de voir, par cette épreuve, si on doit l'incriminer dans la genèse des troubles observés.

Surveillance de la convalescence.

Une reprise prudente d'activité, l'abstention de tout effort violent seront de règle pour éviter qu'un myocarde « toujours lésé » et qui souvent doit compenser des lésions-séquelles ne faillisse alors à sa tâche.

De telles précautions feront peut-être régresser le nombre des I.C. para-oslériennes qui ont entraîné la défiance de certains auteurs à l'égard du médicament; ceux-ci doivent être employés mais avec prudence et discernement. Ainsi, pourra-t-on voir s'améliorer le pronostic de la maladie d'Osler sur laquelle pèse encore lourdement l'hypothèque cardiaque.

CONCLUSIONS

I. — L'insuffisance cardiaque de la maladie d'Osler, qui ne présentait qu'un intérêt secondaire lorsqu'elle coexistait avec une infection irréductible, constitue l'un des éléments majeurs du pronostic de cette affection traitée par les antibiotiques. Le syndrome infectieux est un repère clinique dont la présence ou l'absence permettent de définir l'I.C. oslérienne et l'I.C. méta-oslérienne; par ailleurs, le traitement peut être par lui-même générateur d'I.C. para-oslérienne. A ces trois formes d'asystolie correspondent des mécanismes pathogéniques différents et des possibilités thérapeutiques propres.

II. — L'I.C. oslérienne est contemporaine du syndrome infectieux; conséquence directe de l'invasion microbienne générale ou myocardique, elle devrait être le plus souvent prévenue par un traitement antibiotique suffisamment précoce. Son étiologie semble le plus souvent myocarditique (I.C. inflammatoire) comme en témoignent les documents anatomiques et électro-cardiographiques; le pronostic en est alors sombre, mais les antibiotiques nous ont permis d'obtenir des guérisons dont nous avons rapporté quelques exemples inédits. D'autres causes peuvent jouer, moins sensibles à la thérapeutique : l'intoxication ou l'épuisement organique (I.C. « toxique » ou d'épuisement) d'une part, les lésions valvulaires de l'autre (I.C. mécanique).

III. — En présence d'une asystolie oslérienne, il faut donc, contrairement à quelques assertions antérieures, avoir recours au traitement antibiotique : seule une médication spécifique, pratiquée à doses utiles, pourra se montrer efficace contre l'in-

fection, et partant contre l'asystolie. Les tonicardiaques, incapables à eux seuls de combattre l'insuffisance circulatoire, peuvent, associés aux antibiotiques, aider à sa réduction et la parachever.

IV. — L'I.C. méta-oslérienne s'installe après la guérison du processus infectieux. Elle relève de séquelles, le plus souvent valvulaires, plus rarement myocardiques. Son pronostic est sombre, mais on peut quelquefois en obtenir la régression et procurer au malade un équilibre appréciable par l'emploi des tonicardiaques.

V. — Certaines I.C. para-oslériennes sont la conséquence de la thérapeutique anti-infectieuse qui peut déterminer : un profond remaniement valvulaire, une réaction d'ordre allergique (pénicilline), une libération de produits microbiens. L'épreuve de l'arrêt thérapeutique peut confirmer ce diagnostic. Certaines précautions (prévention du choc et de l'allergie, surveillance étroite du malade) permettent de réduire ces accidents, mais n'en suppriment cependant pas l'éventualité. Leur thérapeutique n'obéit pas à des règles préformulées, mais s'adapte aux circonstances étiologiques et au tableau clinique.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
Le 9 juillet 1952
le Doyen,
G. PORTMANN.

Bordeaux le 7 juillet 1952
Le Président de Thèse :
P. BROUSTET.

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 11 juillet 1952
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ACEVES (S.) et CESARMAN (T.). — 1er *Congr. Mond. Cardiol. Paris*, 1950.

BARD (L.). — Contribution à l'étude de l'asystolie. *Lyon Méd.*, 1892, n° 22, 141.

BARD (L.). — Rôle des poussées inflammatoires dans la genèse de l'asystolie. *Lyon Méd.*, 1893, n° 9, 291.

BASILE (G.), BASILE (R.-C.), VENTURINI. — Considérations sur l'endocardite subaiguë infectieuse à hémoculture négative. *Sem. Hôp. Paris*, 6 mai 1952.

BILLIOTTET (J.) et EZZANO (J.). — Sur un cas de maladie d'Osler pénicillo-résistant. Succès de la terramycine. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, n s 15-16.

BLUMER. — Subacute bacterial endocarditis. *Medicine*, 1923, 2, 105.

BROUSTET (P.). — Comportement du cœur des endocarditiques traités par les antibiotiques. *Presse Méd.*, 1951, n° 69, 1.434.

BROUSTET (P.). — Thérapeutique des endocardites malignes par les antibiotiques. *Rev. Praticien*, 1er avril 1952.

BROUSTET (P.), BROUSTRA (R.) et BERTRAND (E.). — Insuffisance cardiaque oslérienne guérie par les antibiotiques. *Soc. Méd. Hôp. Bordeaux*, 1er juill. 1952.

BUCHBINDER (W.-C.) et SAPHIR (O.). — Heart failure in subacute bacterial endocarditis. *Arch. Int. Med.*, 1939, 64, 2, 336

CAMELIN, GARNUNG, VIGNEAU. — Asystolie aiguë par endocardite ulcéro-végétante des sigmoïdes aortiques d'évolution apyrétique. *Soc. Méd. Mil. Franç.*, 10 juill. 1947.

CAMELIN, GARNUNG, VIGNEAU, FORESTIER. — Causes d'échec de la pénicillothérapie dans certaines endocardites infectieuses... à hémoculture négative. *Soc. Méd. Mil. Franç.*, 13 fév. 1947.

CAMELIN, GARNUNG, VIGNEAU, FORESTIER. — Sigmoïdites aortiques infectieuses malignes à hémoculture négative pénicillo-résistantes. *Presse Méd.*, 24 déc. 1947.

Cates (J.-E.) et Christie (R.-V.). — Subacute bacterial endocarditis : review of 442 patients treated. *Quaterly J. Med.*, 1951, 78, 93.

Christie (R.-V.). — Penicillin in subacute bacterial endocarditis : report on 269 patients treated. *Brit. Med. J.*, 3, I, 1948.

Clawson — Myocarditis. *Am. Heart J.*, 1928, 4, 1.

Clenet et Salez. — Endocardite infectieuse à forme lente. *Echo Méd. Nord*, 10 déc. 1920.

Clerc. — *Traité de Médecine Masson*, 1937 et 1940.

Cormia, Jacobsen, Smith. — *Bull. US Army M. Dept*, 1945, 4, 694.

Cornil (L.), Mosinger (M.) et Jouve (A.). — Les lésions myocardiques dans l'endocardite maligne prolongée humaine et expérimentale. *Ann. Ana. Path.*, 1937, n° 6, 471.

Corner (W.). — *Brit. Med. J.*, 28 fév. 1948. Severe reaction to penicillin.

Correll (H.-L.), Lubitz (J.-M.), Lindert. — Bacterial endocarditis. Clinico-pathologic studies of untreated, treated, and cured patients. *Ann. Int. Méd.*, 1951, 35, 45.

Courty (A.) et Biscaye (A.). — Accidents artériels au cours de la pénicillothérapie. *Presse Méd.*, 1er nov. 1947.

Debray, Provendier, Bertrand. — *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, nos 5-6, 181.

Debre (R.). — Endocardite maligne à évolution lente. *Revue Méd.*, III-IV, V-VI, VII-VIII, 1919.

De Gennes, Bricaire, Laroche, Nelhil. — Accidents d'intolérance à la pénicilline. *Presse Méd.*, 8 mars 1947.

Della Santa, Mach, Rutishauser. — Etude anatomo-clinique de deux cas d'endocardite lente, morts en état d'asystolie aiguë au cours du traitement à la pénicilline. *Helvet. Med. Acta*, 1947, 14, 441-450.

De Navasquez (S.). — Incidence and pathogenesis of myocardial lesions in subacute bacterial endocarditis. *J. Path. Bact.*, 1939, 49, 33.

Djordjevic (B.-S.). — Insuffisance du cœur au cours de la maladie d'Osler. *Congr. franç. de Méd., Bruxelles*, 1951.

Djordjevic (B.-S.), Mazovec, Josipovic (V.). — Endocardite septique subaiguë compliquée d'un infarctus du myocarde guérie par pénicilline et auréomycine. *Arch. Mal. Cœur*, 1950, n° 43, 12.

DONZELOT (E.), KAUFMANN (H.), CASTEL (Y.). — Intérêt de la cortisone dans le traitement des endocardites infectieuses à hémoculture négative. *Sem. Hôp. Paris*, 2 mai 1952.

DONZELOT (E.), KAUFMANN (H.), CASTEL (Y.). — Efficacité de la cortisone dans deux cas d'endocardite infectieuse à hémoculture négative. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, 1-2.

DONZELOT (E.), KAUFMANN (H.), ESCALLE (J.-E.). — Résultats du traitement de 55 cas d'endocardite infectieuse lente par la pénicilline. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 nov. 1946.

DONZELOT (E.), KAUFMANN (H.), ESCALLE (J.-E.). — *Sem. Hôp. Paris*, 21 juin 1947,

DONZELOT (E.), KAUFMANN (H.), ESCALLE (J.-E.). — La maladie d'Osler. *E.S.F. Paris*, 1947.

DONZELOT (E.), KAUFMANN (H.), ESCALLE (J.-E.). — Traitement des endocardites infectieuses subaiguës, 100 cas. *Arch. Mal. Cœur*, 1948, nos 1-2, 58.

DONZELOT (E.), KAUFMANN (H.), ESCALLE (J.-E.). — Traitement des formes graves d'endocardite infectieuse subaiguë par la perfusion intra-veineuse de pénicilline, la caronamide et l'héparine. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 mars 1949.

DONZELOT (E.), KAUFMANN (H.), VERNANT. — Endocardite infectieuse subaiguë primitive; ses rapports avec le typhus exanthématique. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, nos 9 et 10, 379.

DOUMER, LORRIAUX et BERTIN. — Endocardites subaiguës malignes pénicillo-résistantes. *Echo Méd. du Nord*, juin 1950.

DUBOURG et BROUSTET. — Oblitération aiguë de l'humérale au cours d'une érythrodermie eczématiforme généralisée. *J. Méd. Bordeaux*, 30 juill. 1941.

DUPERIE (R.). — Sur un cas d'endocardite infectieuse à évolution prolongée chez un enfant de 8 ans. *Gaz. Hebdom. Sc. Méd. Bordeaux*, 24 déc. 1911.

FEINBERG. — *J. Allergy*, 1944, 15, 271. Cité par Morginson.

FIESE (M.-J.). — Cardiac failure in penicillin-treated subacute bacterial endocarditis. *Arch. Int. Méd.*, 1947, 79, 4, 436.

FOSTER (R.-F.) et LAYMAN (J.-D.). — Generalized urticaria with electrocardiographic changes simulating myocardial infarction. *J. Am. M. Ass.*, 1952, 148, 3.

FRIEDBERG (C.-K.). — Revision of diagnostic criteria and therapy of subacute bacterial endocarditis. *Journ. Am. Med. Ass.*, 144, 7, oct. 1950.

FROMENT (R.). — Etude clinique des maladies du cœur, Camugli, Lyon, 1945.

FROMENT (R.). — Le traitement des endocardites infectieuses. *Journ. Méd. Lyon*, 5 sept. 1947.

FROMENT (R.). — 42 cas d'endocardites infectieuses traitées par les antibiotiques. *Journ. Méd. Lyon*, 20 nov. 1950.

FROMENT (R.). — *Traité de Médecine*, Masson, 1950.

FROMENT, GONIN, VIALLET et FRANÇOIS. — Endocardite infectieuse partiellement traitée. Evolution apyrétique avec néphrite azoténique mortelle; aspect des lésions sigmoïdiennes en voie de cicatrisation. *Lyon Méd.*, 14 déc. 1950.

FROMENT, MONNET, TRAEGER. — Collapsus mortel au cours d'une endocardite infectieuse traitée par la chloromycétine. *Lyon Méd.*, 16 avril 1950.

GAUTHIER-VILLARS (P.). — Les lésions élémentaires des inflammations allergiques. *Sem. Hôp. Paris*, 22 mai 1950.

GIRAUD, CAZAL, LOUBATIERES. — Mycothérapie massive d'une maladie d'Osler. Guérison clinique aussitôt après l'arrêt d'un traitement pénicillique mal toléré. *Arch. Mal. Cœur*, 1946, 39, 287.

GRANDJEAN (J.). — Pénicilline, allergie et infarctus du myocarde. *Concours Méd.*, 3 févr. 1951.

HOLZMAN (D.). — Bacterial endocarditis. *Journ. Am. Med. Ass.*, 11 nov. 1950.

HUNTER (T.-H.). — Bacterial endocarditis. *Amer. Heart. J.*, 42, 3, sept. 1951.

IRWIN, GRAHAM, BERNARD, JACOBSON, BURRIAGE. — Penicillin-allergy. *New Engl. J. M.*, 16 août 1951.

JACCOUD. — *Clin. de la Pitié*, 24 nov. 1885.

JANBON, BERTRAND, PUECH. — Maladie d'Osler à hémoculture négative mortelle. Découverte de streptocoques viridans dans les valvules aortiques. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 3-4, 128.

JEGOU. — La forme à hémoculture négative de l'endocardite infectieuse subaiguë. *Thèse Paris*, 1947, n° 61.

JOULIA, PAUTRIZEL, TEXIER. — Essais de protection à l'égard de la réaction d'Herxheimer par les antihistaminiques de synthèse au cours du traitement par la pénicilline. *Bull. Soc. Derm. Syph.*, n° 4, 1951.

JOUVE (A.-X.). — Les Endocardites malignes prolongées. *Thèse, Marseille*, 1936, n° 30.

JOUVE et ERLANDE-BRANDENBOURG. — Conception et classification des endocardites malignes. *Journ. Médic. français*, avril 1947.

LAMB (J.-H.). — *Arch. Derm. Syph.*, 1945, n° 52, 93.

LAUBRY. — *Traité de Médecine*, Masson, 1930.

LAUBRY et SOULIE. — *Les maladies des coronaires*, Masson et Cie, 1950.

LEMIERRE et DESCHAMPS. — *Pratique Méd. illustrée*, 1930.

LEMIERRE, REILLY, MORIN, ALISON. — Un cas à hémoculture négative résistant à la pénicilline. Anatomo-pathologie et bactériologie. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 nov. 1946.

LEVRAT, DESPIENS, DEVIC et DEPIERRE. — Endocardite infectieuse ulcéreuse aortique pure guérie depuis deux ans; souffle systolique avec frémissement sans rétrécissement aortique; asystolie irréductible rapide. *Lyon Méd.*, 16 avril 1950.

LIBMAN (E.). — Characterization of forms of endocarditis. *J. Am. Med. Ass.*, 1923, 80, 813.

LILIENFIELD, HOCHSTEIN, WEISS. — Acute myocarditis with bundle branch block due to sulfonamide sensitivity. *Circulation*, 1950, 1, 4, 1.064.

LOISELEUR, Mlle LEVY, SUREAU. — Cités par Courty et Biscaye.

LOUIS. — Thèse, Lyon, 1920.

LUCHERINI (T.) et PALA (A.). — Mio-endocardite esperimentale allergica. *Rev. rhumatis.*, 1949, n° 7, 340.

LYON (E). — Myocardite allergique après vaccination antirabique. *Cardiologia*, 1947, p. 183.

MAGOJIRO MAEKAWA. — Myocardite et allergie. 1er *Congr. Mondial Cardiol.*, Paris, sept. 1950.

MARCHAL et JAUBERT. — Diagnostic clinique des endocardites infectieuses secondaires à évolution lente. *Bull. méd.*, janvier 1928.

MARTIN (R.), SUREAU (B.), BERROD (J.), FRIBOURG-BLANC (A.), DEPIN (F.), et SCHURR (O.). — Résultats obtenus chez huit malades atteints d'endocardites malignes lentes traitées par la pénicilline. *Paris Méd.*, 24 janv. 1946.

Mathieu et Hadot. — Infarctus du myocarde et angor post-sérothérapiques. *Arch. Mal. Cœur*, 1947, n° 7-8.

Mattei, Audier, Tristani. — Notes sur 22 cas d'endocardite maligne traités par la pénicilline avec 9 guérisons; 2 vérifications nécropsiques après guérison prolongée du syndrome infectieux. *Bull. Acad. Méd.*, 1947, 131, p. 429.

Matthew (H.). — After-history of successfully treated cases of subacute bacterial endocarditis. *Brit. Med. J.*, 19 août 1950.

Monnet, Froment, Traeger. — Essai mortel de chloromycétine dans une endocardite infectieuse à enterocoque. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, n°s 27-28, 1.414.

Montouchet (M.). — Maladie de Jaccoud-Osler. *France Méd.*, avril 1951.

Morginson (W.-J.). — Toxic reactions accompanying penicillin therapy. *J. Am. Méd. Ass.*, 14 déc. 1946.

Mosinger (M.). — Cardites et artérites d'origine hormonale, allergique ou toxique. *Congr. Mond. Cardiol*, Paris, 1950.

Mouquin — *Encyclop. Méd. Chir.*, 1948.

Muller. — Résultats éloignés des traitements antibiotiques des endocardites infectieuses. *Journ. Méd. Lyon*, 5 nov. 1949.

Muller et Marandon. — Le traitement des endocardites infectieuses. *Journ. Méd. Lyon*, 5 déc. 1947.

Muller, Raoul-Duval et Marandon. — Endocardite maligne subaiguë sur cœur sain. Guérison par perfusion I.V. de doses massives de pénicilline. *Lyon Méd.*, 19 fév. 1950.

Noger. — Endocardites infectieuses aortiques et abactériémiques. *Thèse*, Lyon, 1948.

Olmer et Jouve. — Sur l'insuffisance cardiaque au cours des endocardites malignes prolongées. *Soc. Méd. Marseille*, 27 mai 1936.

Osler (W.). — Endocardite infectieuse chronique. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11, XII, 1908

Osler (W.). — *Quaterly J. Med.*, 1909, 11, 6, 219.

Osler (W.). — *La pratique de la médecine*, 1908.

Pannesco, David, Papadopol, Berceneau, Mihailide, Tinora, Theodoresco. — Traitem. de la maladie d'Osler par la pénicilline. *Arch. Mal. Cœur*, 1948, n° 1-2.

Pasteur Valery-Radot. — *Précis des maladies allergiques.* Flammarion, 1949.

Pautrizel, Pautrizel-Bezian, Tayeau. — Substances vitaminiques P et anaphylaxie. *Journ. Physiol.*, 1950, n° 42, 702.

Pillsbury (P.-L.) et Fiese (M.-J.). — Subacute bacterial endocarditis : follow-up study of thirty patients treated with penicillin. *Arch. Int. Med.*, 1950, 85, 4.

Pfister (C.-W.) et Plices (S.-G.). — Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to Penicillin. *Amer. H. Journ.*, 1950, 40, 945.

Plauchu, Camelin, Gärnung, Reboul. — Etude anatomo-pathologique de 8 cas d'endocardites infectieuses lentes à localisation sigmoïdienne pure. *Journ. de Méd, Lyon*, 5 mars 1948.

Roch (M.). — Endocardite à streptocoque. Guérison de l'infection par la pénicilline. Mort par asystolie inflammatoire. *Progrès Méd.*, 24 mai 1948.

Saphir (O.). — Myocardial lesions in subacute bacterial endocarditis. *Am. J. Path.*, 1935, 11, 143.

Saphir (O.), Katz (L.-N.) et Gore (I.). — The myocardium in subacute bacterial endocarditis. *Circulation*, 1, 5, 1.155-1.167, may 50.

Sautereau. — Endocardite maligne à forme d'insuffisance aortique. *Thèse*, Lyon, 1925.

Scalabrino et Salaris. — 1er *Congr. Mond. Cardiol Paris*, 1950.

Sedallian et Monnet. — Résultats éloignés d'endocardites infectieuses traitées par les antibiotiques. *Journ. Méd. Lyon*, 5 août, 1949.

Sedallian, Monnet, Viâltel, Maral. — Statistique hospitalière d'endocardites infectieuses traitées par les antibiotiques. *Journ. Méd. Lyon*, 5 juill. 1948.

Spies, Dowling, Lepper, Wolff, Caldwell. — Aureomycin in the treatment of bacterial endocarditis. *Arch. Int. Méd.*, 87, 1, jan. 51.

Sterne (J.). — Troubles cardio-vasculaires curables par les antihistaminiques. *Arch. Mal. Cœur.*, 1948, n° 10, 528.

Terrasse, Fougoux, Lere. — *Prèsse Méd.*, 13 sept. 1947.

Thayer. — *Ann. Int. Med.*, 1931, 5, 247.

Trias de Bes. — *Congr. Médecine Ostende*, 1950

Trias de Bes (L.), Foz Tena (A.), Borras (L.). — Estudio diferencial entre las endocarditis « lentas » bacteriémicas y las no bacteriémicas; el tratamiento por la penicillina. *Med. Clin. Barcelona*, oct. 1946, 7, 278.

Vaquez. — Formes cliniques de l'endocardite maligne. *Arch. Mal. Cœur et Vaiss.*, 1918, p. 337.

Vastesaeger, Merlen (J.-F.), Hustin (A.-E.). — Tachycardie paroxystique et facteurs allergiques. *Arch. Mal. Cœur*, 1951, n° 8, 721.

Waldbott (G.-L.). — Anaphylactic death from Penicillin. *J. Am. M. Ass*, 1949, 139, 526.

Watson (J.). — Penicillin, beeswax, and allergy. *Brit. Med. J.*, 27 mars 1948.

Weill (O.). — Tachycardie paroxystique et anaphylaxie. *Presse Med.*, 1932, 20, 377.

Whipple (R.-L.). — The cure of a patient with a very resistant streptococcus viridans endocarditis with massive penicillin therapy. *Amer. Heart J., sept.* 1951, 41, 3.